

CHAOSTHEORETISCHER ANSATZ ZUR ANALYSE VON EEGS VON KINDERN MIT
FOKALER EPILEPSIE

Dissertation
Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Christine Wehle

geboren am 06.11.1970 in München

Gutachter

- 1. Prof. Dr. Brandl, Jena**
- 2. Prof. Dr. H. Witte, Jena**
- 3. Prof. Dr. Lauffer, Greifswald**

Tag der öffentlichen Verteidigung: 07. Oktober 2002

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
1.1. Was bedeutet Chaos?.....	3
1.2. Das EEG als chaotischer Prozeß	6
1.3. Fokale Epilepsien bei Kindern	7
1.4. Zur Veränderung der chaotischen Struktur des EEGs bei Epilepsien	10
1.5. Literaturübersicht: Dimensionsberechnungen an EEGs.....	11
1.5.1. Entwicklung der D_2 Berechnung	11
1.5.2. D_2 -Analysen.....	12
1.5.3. Abwandlungen der D_2 -Berechnung andere chaotische Ansätze	17
1.6. Ziel der Arbeit	19
2. Methode	20
2.1. Auswahl der Patienten	20
2.2. Aufzeichnung und Auswal der EEGs	21
2.3. Berechnung von D_2	22
2.3.1. Konstruktion des Attraktors.....	22
2.3.2 Algorithmus zur Berechnung der Dimension.....	24
2.3.3. Durchgeführte Berechnungen.....	26
2.4. Auswertung.....	27
3. Ergebnisse.....	28
3.1. Beispielhafte Darstellung der D_2 -Berechnung eines EEGs.....	28
3.2. Konvergenz.....	32
3.3. Filterung.....	35
3.4. Überblick über die berechneten Werte	41
3.5. Übereinstimmung des Kanals mit dem niedrigsten D_2 mit dem Fokus.....	44
3.6. Vergleich der Dimensionen der Kanäle des Fokus mit den kontralateralen Kanälen	46

4. Diskussion	50
4.1. Diskussion der methodischen Probleme der D_2 Berechnung	50
4.1.1. Rauschen und Filterung	50
4.1.2. Stationarität der Signale und Anzahl der Datenpunkte	53
4.1.3. Zeitverzögerung	54
4.1.4. Einbettungsdimension	55
4.1.5. Modifikationen der Dimensionsberechnung	56
4.2. Bewertung der Aussagekraft von D_2	58
4.2.1 Variabilität der Werte	58
4.2.2. Räumliche Verteilungsmuster und Entwicklung	59
4.2.3. Beeinflussung von D_2 durch verschiedene Funktionszustände des Gehirns	60
4.3. Aussagen über das interiktale EEG mit chaostheoretischen Ansätzen	62
4.4 Mögliche Anwendungen der Dimensionsbestimmung aus EEG-Daten	66
5. Zusammenfassung	68
6. Literaturverzeichnis	69

1. Einleitung

1.1. Was bedeutet Chaos?

Lange Zeit erschöpften sich naturwissenschaftliche Ansätze zur Beschreibung komplexer Systeme ausschließlich darin, diese in ihre Teilsysteme zu zerlegen und sie befreit von allen Wechselwirkungen zu analysieren. Von diesen Kenntnissen wurde dann auf das Gesamtsystem rückgeschlossen. Dieser Ansatz ist jedoch für biologische Systeme nicht immer ausreichend. Denn: die Wechselwirkungen sind ein integraler Bestandteil biologischer Systeme und ihre Unterbindung verändert somit das zu untersuchende System. Das Ganze ist also auch hier mehr als die Summe aller seiner Teile (Röschke 1986). Die genaue Kenntnis des Aufbaus und der Funktion eines Neurons ist sicher grundlegend für das Verständnis der Funktion des Gehirns, reicht aber für die Beschreibung der Funktionsweise des Gehirns als ganzem nicht aus.

Ansätze, die einen Zugang zu komplexen Systemen schaffen ohne diese zu zergliedern, wurden in der Chaostheorie entwickelt. Die ersten Wissenschaftler, die auf Chaos stießen, beschäftigten sich mit sehr einfachen nichtlinearen Systemen, die trotz ihrer Einfachheit ein komplexes, unvorhersehbares Verhalten zeigten. Daraus leitete man die Vermutung ab, daß möglicherweise auch scheinbar sehr komplexe Systeme, von denen man bisher annahm, daß sie eine sehr komplexe Dynamik haben oder auf stochastischen Prozessen beruhen, auf einfache, nichtlineare, niedrigdimensionale, determinierte Dynamik zurückzuführen und damit besser zu verstehen seien. Der Begriff "Chaos" ist nicht allgemeingültig definiert, man versteht darunter aber keinesfalls wie im alltäglichen Sprachgebrauch regellose Unordnung, vielmehr geht es um deterministische Systeme mit sensibler Abhängigkeit von den Anfangsbedingungen. Eine genaue Vorhersage, wie sich solch ein chaotisches System verhalten wird, ist praktisch nicht möglich; eine starke Kausalität, die besagt, daß ähnliche Ursachen ähnliche Wirkungen haben, besteht nicht; natürlich gilt aber, daß exakt gleiche Ursachen auch gleiche Wirkungen haben.

Die Chaostheorie bietet Modelle und Ansätze zur Beschreibung so unterschiedlicher Phänomene wie Klima, Entwicklung von Tierpopulationen, Wachstumsraten in der Wirtschaft oder Bewegung von Zigarettenrauch. Auch in der Medizin gibt es zahllose Beispiele für chaotisches Verhalten, etwa Herz-, Muskel- oder Gehirnaktivität, Hormonsekretionen oder auch

molekularbiologische Vorgänge.(Mayer-Kress 1988; Skinner 1992; Skinner 1994a; Earn 1998)
Für die verschiedensten Gebiete und Fragestellungen lassen sich neue Erkenntnisse durch chaostheoretische Untersuchungen gewinnen (Mayer-Kress 1988).

Eine in der Chaostheorie verbreitete Methode an die Analyse von dynamischen Systemen heranzugehen ist die Konstruktion des Attraktors des Systems im Phasenraum. Dieser repräsentiert "die Menge aller möglichen Zustände eines dynamischen Systems." (Röschke 1986, S.7) Dazu wird jeder Zustand des Systems als ein Punkt dargestellt, der durch seine Koordinaten, z.B. Lage, Geschwindigkeit, Drehmoment festgelegt ist. Die Kurve, die so entsteht, wird Trajektorie genannt, und die Bahn, die die Trajektorie im stabilen Zustand des Systems einnimmt, ist der Attraktor des Systems. Ein Attraktor kann entweder ein Punkt sein, wie bei einem System, das Energie durch Reibung verliert, z.B. ein nicht angetriebenes Pendel; oder er stellt eine einfache geschlossene Figur, etwa einen Kreis dar, wie z.B. bei einem regelmäßig angetriebenen Pendel oder einer einfachen, ungedämpften Sinusschwingung; er kann auch den gesamten Phasenraum einnehmen, was bei einem stochastischen Prozeß der Fall ist. Über die Gestalt des Attraktors lassen sich also Aussagen über das zugrundeliegende System machen. Für Systeme, die nicht periodisch oder quasiperiodisch und auch nicht stochastisch sind, können Attraktoren eine verschlungene, komplizierte, fraktale Struktur haben. Solche Attraktoren nennt man "seltsam", das zugrundeliegende System chaotisch. Den ersten Attraktor dieser Art entdeckte Lorenz 1963, er beschrieb ihn folgendermaßen: "Das Gebiet im Phasenraum war zwar deutlich abzugrenzen, allerdings war keine Voraussage möglich, wie sich zukünftige Trajektorien verhalten würden. Es handelt sich hierbei um eine komplizierte 'anziehende' Teilmenge des Phasenraums, auf die sich die Trajektorien zusammenziehen. Die Bewegung auf einem seltsamen Attraktor ist aperiodisch und erscheint dem Betrachter als 'chaotisch'. Deshalb wurde diesem Phänomen der Name 'deterministisches Chaos' verliehen." (Röschke 1986, S. 16).

Als Maß für die Komplexität eines Attraktors wird in der Chaostheorie der Begriff Dimension verwendet. Der Begriff "Dimension" entspricht in diesem Zusammenhang nicht genau der vertrauten topologischen Dimension, die immer eine natürliche Zahl ist und die Maximalzahl der linear unabhängigen Vektoren angibt, die einen bestimmten Vektorraum aufspannen (Röschke 1986, S.21), sondern ist eher ein Maß dafür, wieviel Raum tatsächlich eingenommen wird.

Das Besondere hierbei ist, daß seltsame Attraktoren - wie auch andere fraktale Strukturen - gebrochene Dimensionen haben können. Dies liegt an der Struktur von Fraktalen bzw. seltsamen

Attraktoren, die dadurch gekennzeichnet sind, daß sich immer mehr Details zeigen, je mehr man sie vergrößert.

Man kann das an dem Modell einer Küstenlinie anschaulich machen: Auf einer Karte ist es eine Linie, deren Länge man messen kann, sie hat also die Dimension eins. Wenn man an der Küste entlang geht, wird die Linie viel länger werden, da man mehr Unregelmäßigkeiten erkennt. Wenn man aber jeden Kieselstein oder jedes Sandkorn betrachtet, wird eine Längenmessung unmöglich. Es wird deutlich, daß die Ermittlung der Küstenlänge abhängig davon ist, mit welchem Maßstab gemessen wird, weil diese Linie in sich unendlich differenziert ist. Damit ist auch unmittelbar einsichtig, daß dieses komplexe Gebilde der Küstenlinie, das ja natürlich keine Fläche und also nicht zweidimensional ist, doch mehr ist als beispielsweise die bloße eindimensionale Linie, als welche sie auf der Landkarte dargestellt ist. Ihre Dimension kann man mithin als zwischen der Dimension der Linie und der der Fläche liegend betrachten; sie ist dann eine gebrochene Zahl, eben eine fraktale Dimension.

Bei nicht-fraktalen Gebilden, z.B. einfachen geometrischen Formen wie Punkt, Kreis und Fläche sind die gewohnte topologische Dimension und die fraktale Dimension gleich; bei Fraktalen, etwa bei seltsamen Attraktoren, ist die fraktale Dimension größer als die topologische Dimension.

Die fraktale Dimension gewährt einerseits Einblicke in den geometrischen Aufbau komplexer Attraktoren und ist andererseits ein Maß für die Freiheitsgrade des dynamischen Systems (Buzug 1994, S.55f).

1.2. Das EEG als chaotischer Prozeß

Bei der Untersuchung des Gehirns bzw. der Gehirnfunktion hat man es mit einem außerordentlich komplexen System zu tun, das mit den konventionellen Methoden der Physik bisher nur annäherungsweise beschrieben, geschweige denn befriedigend erklärt werden konnte.

Das EEG ist ein Summensignal kortikaler Feldpotentiale, d.h. die Quellen sind hauptsächlich die postsynaptischen Potentiale im Bereich der apikalen Dendriten der großen senkrecht angeordneten Pyramidenzellen des Kortex. Somit werden zwar nur Potentialschwankungen der Kortexoberfläche abgeleitet, aber diese werden gerade in dem Bereich der apikalen Dendriten auch durch Afferezen tieferliegender subkortikaler Strukturen insbesondere des Thalamus geprägt (Zschocke 1995, S.1-25).

Das EEG hat eine unregelmäßige, nicht vorhersehbare, scheinbar zufällige Struktur, was dazu führte, daß man es als stochastisches Rauschen interpretiert hat (Adey 1972; Mpitsos 1989). Die spontane EEG-Aktivität stellt dabei das Maß des Hintergrundrauschens dar, sie entspricht der ständigen unvorhersehbaren Aktivität der einzelnen Neurone, im Gegensatz zu den evozierten Potentialen als Ausdruck der Organisation mehrerer Nervenzellen. Aus dieser Sicht wäre die Spontanaktivität des Gehirns ein Rauschprozeß, der alle anderen Signale als Störanteil überlagert (Röschke 1986, S.74). Viele Phänomene der Gehirnfunktion waren aber mit diesem Modell nicht zu erklären (Mpitsos 1989). Basar wies z.B. 1980 darauf hin, daß die Spontanaktivität eine aktive Rolle bei der Generierung evozierter Potentiale spielt (Basar 1980).

Es ist bekannt, daß solch ein zufällig oder "chaotisch" wirkendes Bild das Ergebnis eines komplex-dynamischen Systems sein kann. Und es spricht viel für die Annahme, daß weder das EEG noch die Spontanaktivität des Gehirns, die darin abgebildet ist, bloß störendes Hintergrundrauschen und somit ein stochastischer Prozeß ist, sondern daß es sich hierbei um einen organisierten Prozeß, ein determiniertes dynamisches System mit endlich vielen Freiheitsgraden handelt. Ein Überblick über die Arbeiten, die das Vorhandensein eines chaotischen Attraktors für das EEG zeigen, wird weiter unten gegeben.

1.3. Fokale Epilepsien bei Kindern

Diese Arbeit beschäftigt sich mit EEGs von Kindern, die an fokalen Anfällen leiden. Fokale Anfälle sind nach der Einteilung der International League Against Epilepsy (ILAE) eine der großen Gruppen von Anfällen, abzugrenzen gegen generalisierte Anfälle.

Fokale Anfälle werden unterteilt in einfach partielle Anfälle, komplex partielle Anfälle und sekundär generalisierende partielle Anfälle.

Einfache partielle Anfälle sind definiert als Anfälle mit einem lokalisierten Beginn in einer Hemisphäre, die ohne Störung des Bewußtseins einhergehen (Brett 1991, S. 317f.; Aicardi 1996, S.112). Man sieht verschiedene motorische und sensorische Symptome, z.B. den motorischen oder sensorischen Jackson-Anfall, den Adversivanfall mit Wendung von Kopf und Augen zu einer Seite, Anfälle mit somatosensorischen Empfindungen, auch Störungen der höheren cerebralen Funktionen können, wenn sie bei ungestörtem Bewußtsein ablaufen, als einfach fokal klassifiziert werden. Die epileptische Störung betrifft im Allgemeinen den primären motorischen, sensorischen oder visuellen Kortex, sowie Teile des frontalen oder parietalen Kortex. Sie ist in einem relativ kleinen Teil des Kortex lokalisiert, kann sich weiter ausbreiten, entweder linear in benachbarte Regionen (z.B. beim Jackson-Anfall) oder unregelmäßig über subkortikale Strukturen in andere Regionen, so daß Halbseitenanfälle, sekundär komplex partielle Anfälle oder sekundär generalisierte Anfälle resultieren können.

Im interiktalen EEG kann man fokale Spikes oder Sharp waves korrespondierend zu der fokalen kortikalen Aktivität sehen, zusätzlich möglicherweise fokale langsame Aktivität oder eine Unterdrückung der normalen Hintergrundaktivität. In ca. einem Drittel der Fälle fehlen allerdings eindeutige EEG-Veränderungen, was z.B. darauf zurückzuführen sein kann, daß der Fokus in vom Skalp weit entfernten kortikalen Regionen liegt, oder daß er so klein ist, daß seine Aktivität keinen sichtbaren Einfluß auf das Skalp-EEG hat. Selbst das ik tale EEG zeigt nicht immer eindeutige Veränderungen. Die ik talen Veränderungen können sehr variabel sein, sie reichen von subtiler Unterdrückung der normalen EEG-Aktivität bis zu weit verbreiteter SW-Aktivität, bei einigen Patienten zeigt sich nur weiterhin das interiktale EEG-Muster oder ein normales EEG.

Epilepsien mit einfach fokalen Anfällen zeigen zum Teil keine Läsionen im Gehirn und sind selbstlimitierend, mit vollkommener Remission vor dem Erwachsenenalter. Bei einer anderen

Gruppe von Patienten läßt sich eine Gehirnläsion zeigen oder ist als wahrscheinlich anzunehmen (Aicardi 1996, S.138f).

Die zweite große Gruppe der fokalen Anfälle, die komplex partiellen Anfälle sind definiert durch die Lokalisation ihres Ursprungs in einem limitierten Gebiet einer Hemisphäre und der begleitenden Störung des Bewußtseins, sie stellen den häufigsten Anfallstyp dar.

Dabei sind zwei Untergruppen zu unterscheiden, Anfälle mit einem einfach fokalen Beginn und folgendem Auftreten einer Bewußtseinsstörung oder eines Übergangs in einen generalisierten tonisch-klonischen Anfall und solche mit einer initialen Bewußtseinsstörung, häufig einhergehend mit Automatismen, wie Nesteln, Grimassieren, Kauen, etc. In vielen Fällen sind postiktal Verwirrheitszustände, Schläfrigkeit oder Lethargie zu beobachten.

Bei diesen Anfällen sind neokortikale, limbische und subkortikale Strukturen beteiligt, am häufigsten ist eine Lokalisation im Temporallappen oder etwas seltener im Frontallappen. Die epileptische Störung breitet sich ebenso wie bei einfach komplexen Anfällen regelmäßig oder unregelmäßig in verschiedenen Teilen einer oder beider Hemisphären aus, was sich im variablen klinischen Bild widerspiegelt. In etwa 80% findet sich eine Hirnläsion, in den restlichen Fällen ist keine Läsion erkennbar (Aicardi 1996, S.142f).

Das interiktale EEG zeigt bei betroffenem Temporallappen häufig fokale Veränderungen wie Spikes, Sharp waves, SW-Komplexe oder fokale Verlangsamungen über den vorderen temporalen Regionen, in einigen Fällen jedoch nur generalisierte oder weitverbreitete diffuse Abnormitäten. Bei Lokalisation der Störung im Frontallappen zeigt sich interiktal häufig ein normales EEG oder uni- bzw. bilaterale Spikes, SW-Komplexe oder Sharp waves, auch niedrigamplitudige Aktivität oder -Asymmetrien treten auf.

Das iktale EEG ist typischerweise abnorm, unter Verwendung von Schlaf-EEGs und Zuhilfenahme von Provokationsmethoden ist nur in 10 % ein normales EEG abzuleiten. Die Veränderungen zeigen eine große Variabilität von milder fokaler oder diffuser Verlangsamung bis zu gut definierten fokalen iktalen Veränderungen, die in ca. 25-30 % der Fälle auftreten und typischerweise eine Entwicklung von schnellen -Frequenzen zu rhythmischen Spikes, Sharp oder Slow waves zeigen, im Verlauf ist eine bilaterale Ausbreitung häufig. In ca. 60 % der Fälle gibt es eine Übereinstimmung zwischen der Lokalisation der interiktaler paroxysmaler Aktivität im Oberflächen-EEG und der aus der Klinik der Anfälle zu erwartenden Lokalisation.

Bei einer Lokalisation der Störung im Frontallappen sind sowohl iktale als auch interiktale Veränderungen häufig bilateral, da sich die Aktivität über das corpus callosum sehr schnell

Ausbreitet. Iktal ist häufig eine bilaterale Unterdrückung der Hintergrundaktivität zu sehen, außerdem typisch sind rhythmische 18-26 /s Aktivitäten, deren Amplitude im Verlauf wächst, während die Frequenz abnimmt, die fokal auftreten oder sich ausbreiten können.

Bei den selteneren Parietal- oder Okzipitallappenbeteiligungen besteht eine ähnlich große Variabilität normaler, fokal oder bilateral veränderter iktaler und interiktaler EEGs (Brett 1991). Das häufige Auftreten von lediglich unspezifischen Merkmalen im EEG liegt darin begründet, daß in einer großen Anzahl von Fällen der Ursprung der epileptischen Aktivität in tieferen Hirnregionen sitzt, was nur durch stereotaktisch implantierte tiefe Elektroden sicher verifiziert werden kann (Aicardi 1996).

In dieser Arbeit wird bei der Auswahl der Patienten nur das gemeinsame Symptom fokaler epileptischer Anfall berücksichtigt. Es mag sein, daß die Vernachlässigung der Ätiologie , des zugehörigen Syndroms Probleme aufwirft und systematische Fehler entstehen läßt, aber die Idee ist, zu dem relativ einheitlichen klinischen Bild des fokalen Anfalls ein entsprechendes elektrophysiologisches Korrelat im EEG zu finden.

1.4. Zur Veränderung der chaotischen Struktur des EEGs bei Epilepsien

Das EEG hat traditionell eine wichtige Rolle in der Epilepsiediagnostik, auch wenn neuere Methoden der bildgebenden Diagnostik zunehmend an Bedeutung gewinnen. Der Verdacht ob eine epileptische Störung vorliegt kann erhärtet oder verringert werden. Es kann gezeigt werden ob Anfälle fokalen oder seitenbetonten Ursprung haben. Es gibt somit Hilfen bei Klassifikation, Prognose und Therapie, sowohl bei der Auswahl medikamentöser Therapien als auch entscheidende Hilfe in der Vorbereitung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs.

In einem epileptischen Anfall ist, entsprechend der erhöhten Synchronisation von Neuronen, die sich im EEG als Spikes darstellen, die Komplexität der neuronalen Interaktion extrem reduziert. Die Aktivität der in den epileptischen Prozeß einbezogenen Neuronen ist zudem kaum von der physiologischen Gehirnaktivität moduliert, was gleichfalls einen Verlust an Komplexität bedeutet. Der stabile fast periodische Zustand, in den die Aktivität des Gehirns gebracht wird, macht die Informationsverarbeitung und -erkennung sehr schwierig oder gar unmöglich (Babloyantz 1986). Man erwartet folglich eine deutliche Erniedrigung der berechneten Dimension als Ausdruck der verminderten Komplexität im Anfall. Dies konnte in verschiedenen Arbeiten bereits gezeigt werden (siehe unten).

Fraglich ist, ob in den epileptischen Foci auch in den anfallsfreien Intervallen die Komplexität der Interaktion zwischen den Neuronen reduziert ist. Teilweise sind auch im interiktalen EEG epilepsietypische Potentiale zu sehen, die aber häufig fehlen, so daß sich der epileptische Fokus somit im interiktalen EEG nicht darstellt. Dennoch kann man vermuten, daß in diesem Fokus zumindest eine erhöhte Synchronisationsbereitschaft besteht. Von diesen Überlegungen ausgehend läßt sich die Hypothese aufstellen, daß der zugrundeliegende dynamische Prozeß stärker determiniert ist, d.h. daß für dieses Gebiet ein seltsamer Attraktor mit einer geringeren Komplexität existiert, während die gesunden Teile des Gehirns komplexere EEG-Muster hervorbringen, entsprechend der unterschiedlich komplexen Interaktionen zwischen den Neuronen.

Im folgenden möchte ich einen kurzen Überblick über die bereits beschriebenen Dimensionsberechnungen an EEGs geben.

1.5. Literaturübersicht: Dimensionsberechnungen an EEGs

1.5.1. Entwicklung der D_2 Berechnung

1981 zeigte Takens, daß sich der Attraktor eines Systems auch aus dem zeitlichen Verlauf nur einer der Variablen des Systems rekonstruieren läßt (Takens 1981; Takens 1984; Takens 1993). Diese eine Variable wird durch das Zusammenwirken aller den Prozeß bestimmenden Größen gebildet, so daß alle Information des Systems in ihr enthalten ist und aus ihr wiedergewonnen werden kann (Buzug 1994, S.30). Daraus ergab sich die Möglichkeit aus Reihen von Meßdaten den Attraktor eines Systems zu konstruieren, ohne die Gleichungen oder die dem System zugrundeliegenden Vorgänge genau zu kennen. Nach Takens kann man das EEG-Signal, als eine Variable des zugrundeliegenden komplexen Systems aus verschiedenen Neuronen mit verschiedenen elektrischen Aktivitäten im zeitlichen Verlauf, zur Konstruktion des Attraktors verwenden.

Grassberger und Procaccia entwickelten 1982 eine Methode zur Charakterisierung von seltsamen Attraktoren, ihr Algorithmus ermöglicht die Bestimmung der Dimension eines Attraktors, der aus experimentellen Zeitreihen konstruiert ist. Die sogenannte Korrelationsdimension bezieht sich ebenso wie die fraktale Dimension auf die generalisierte Dimension (siehe 2.2.2.). Sie hat den Vorteil, daß sie relativ einfach aus experimentell gewonnenen Daten zu berechnen ist (Grassberger 1983a; Grassberger 1983b). Die Korrelationsdimension D_2 ist „ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, daß zwei zufällige Punkte x , y eines Attraktors innerhalb einer vorgegebenen Distanz liegen“ (Röschke 1986, S25). Mit dem Algorithmus von Grassberger und Procaccia entstand eine praktisch durchführbare Methode zur Charakterisierung der Komplexität der chaotischen Dynamik des EEGs. Grassberger und Procaccia testeten ihren Algorithmus am Lorenz-Attraktor, dessen Dimension bekannt ist, und erhielten Ergebnisse, die in guter Übereinstimmung mit der Theorie waren.

1.5.2. D₂-Analysen

1.5.2.1. EEG: Chaos oder Rauschen?

Die ersten Dimensionsberechnungen aus EEG-Daten mit dem Grassberger-Procaccia-Algorithmus wurden 1985 von Babloyantz veröffentlicht (Babloyantz 1985a; Babloyantz 1985b). Zu Beginn stand im Vordergrund die Frage, ob man durch die D₂-Berechnung zeigen könne, ob dem EEG ein chaotischer oder ein stochastischer Prozeß zugrunde liegt.

Es gibt Autoren, die meinen allein mit Hilfe der Dimensionsberechnung die Anwesenheit eines chaotischen Attraktors nachweisen zu können:

Ein Ansatz besteht darin, die Dimensionen für EEG-Signale und Signale mit gleichem Power-Spektrum, die randomisiert wurden zu berechnen. Pijn sowie Lutzenberger zeigen mit diesem Verfahren, daß sich die EEG-Signale durch niedrigere Dimensionen deutlich von den stochastischen Signalen unterscheiden, was für die Autoren ein Beweis für vorhandenes Chaos ist (Pijn 1991; Lutzenberger 1992b).

Die Mehrzahl der Autoren vertritt jedoch den Standpunkt, daß die D₂-Berechnung allein nicht ausreicht um Chaos zu beweisen:

Denton meint D₂ oder andere nonlineare Methoden, seien allein nicht ausreichend, sondern nur durch Kombination mehrerer Methoden sei es möglich chaotische von zufälligen oder periodischen Signalen zu unterscheiden (Denton 1991).

Diese Ansicht wird durch die Arbeiten von (Baddi 1988; Babloyantz 1989b; Rapp 1993) und (Osborne 1989) unterstützt, die zeigen, daß gefiltertes Rauschen bei der D₂-Bestimmung einen chaotischen Prozeß vortäuschen kann. Auch Achermann zeigt, daß Signale von Schlaf-EEGs und artifizielle Signale mit gleichen Power-Spektra durch D₂ nicht unterschieden werden können. Babloyantz findet für weißes Rauschen D₂-Werte in der Größenordnung von neun und zehn und schlägt deswegen vor, ab D₂ größer acht keinen Hinweis auf einen chaotischen Prozeß mehr zu sehen (Babloyantz 1989b).

Die meisten Autoren versuchen daher durch andere Methoden oder durch die Kombination verschiedener Methoden deterministisches Chaos in EEG-Daten nachzuweisen.

Albano und Fell zeigen beispielsweise mit Hilfe des Lyapunov-Exponenten, daß das Schlaf-EEG weder allein als quasiperiodisches noch als rein zufälliges Signal gesehen werden kann (Albano 1986; Fell 1993). Stam zeigt ebenfalls mit dem Lyapunov-Exponenten die Evidenz für Nonlinearität im Wach-EEG (Stam 1995).

Babloyantz schlägt eine graphische Methode („recurrence plot“) vor, um chaotische von periodischen und stochastischen Signalen zu unterscheiden, womit sie für das EEG- und für EKG-Daten chaotische Strukturen nachweist (Babloyantz 1989a).

Die Meinung das EEG habe einen chaotischen Attraktor setzte sich durch eine Vielzahl von Untersuchungen allgemein durch (Röschke 1985; Dvorak 1986; Röschke 1988; Pijn 1991).

Da so viele Autoren mittlerweile die Evidenz für Chaos festgestellt haben, wird dieser Nachweis als Grundlage der Dimensionsberechnung von den nachfolgenden Autoren wie auch in der vorliegenden Arbeit vorausgesetzt. Die Berechnung der Dimension dient nicht des Nachweises von Chaos sondern dessen Quantifizierung.

1.5.2.2. D_2 von Gesunden im Schlaf und in verschiedenen Wachzuständen

Zahlreiche Studien zeigen die Existenz von chaotischen Attraktoren im Schlaf-EEG, z.B. (Babloyantz 1985a; Röschke 1989; Ehlers 1991; Cerf 1992; Röschke 1992a; Röschke 1992b; Fell 1994; Achermann 1994a; Achermann 1994b) und (Basar 1990b). Dabei hat D_2 für verschiedene Schlafstadien unterschiedliche Werte. Für den Tiefschlaf ergeben sich die kleinsten Dimensionen, für den leichten Schlaf etwas höhere und für den REM-Schlaf ergeben sich die höchsten Werte im Vergleich aller Schlafstadien. Achermann zeigt dabei auch, daß die Abschätzung der Komplexität unabhängig von Amplituden- und Frequenz-Messungen ist (Achermann 1994b). Einige Autoren können für den REM-Schlaf keinen seltsamen Attraktor nachweisen, weil keine Sättigung erreicht wird, es wird aber dennoch eine klare Unterscheidbarkeit von Rauschen beschrieben (Babloyantz 1988a).

Bei der Untersuchung von Wach-EEGs zweifeln einige Autoren am Vorhandensein eines chaotischen Attraktors, da sie keine Sättigung für steigenden Einbettungsdimensionen finden (Babloyantz 1988a; Pijn 1991). Vielfach wurde jedoch auch im Wach-EEG ein chaotischer Attraktor gefunden, hier zeigt sich ein größeres D_2 als im normalen Schlaf-EEG, etwa in der

Größenordnung der D_2 -Werte für REM-Schla (Graf 1989; Röschke 1989; Molnar 1991; Pritchard 1994a; Stam 1995).

In der folgenden Zeit wurden viele Untersuchungen für verschiedene Funktionszustände im Wachen durchgeführt, wobei sich unterschiedliche D_2 -Werte für verschiedenen Zustände fanden. Doyon spricht dabei von einer Hierarchie der seltsamen Attraktoren, die der Hierarchie der Bewußtseinszustände parallel ist (Doyon 1992).

So zeigt sich beispielsweise, daß die Dimension bei Müdigkeit größer ist als bei voller Wachsamkeit, dieses Phänomen ist bei Erwachsenen stärker ausgeprägt als bei Kinder (Matousek 1995). Auch bei geschlossenen und offenen Augen ist die Komplexität des EEGs unterschiedlich: Für die α -Aktivität bei geschlossenen Augen ist die Dimension deutlich niedriger, beim Öffnen der Augen kommt es zu einem Anstieg von D_2 (Pritchard 1991; Pritchard 1992b; Pritchard 1994b).

Zu Dimensionsveränderungen kommt es auch bei mentalen Aufgaben, wobei ein Absinken der Dimension bei Konzentration auf eine Aufgabe feststellbar ist (Basar 1988; Rapp 1989; Basar 1990a; Birbaumer 1992).

Es sind eine große Anzahl verschiedener Versuchsanordnungen zum Zusammenhang zwischen D_2 -Veränderungen und Kognition und Wahrnehmung durchgeführt worden, von denen ich nur einige beispielhaft erwähnen möchte. So leitete z.B. Gregson seine EEGs in Ruhe bei geschlossenen Augen und bei stiller Betrachtung von Lichtern, deren Muster vorhergesagt werden sollten, ab und fand sehr variable Veränderungen von D_2 , die zwar darauf hinweisen, daß die Dimension durch die unterschiedlichen Gehirntätigkeiten beeinflusst wird, ein spezifisches Muster der D_2 -Veränderung konnte jedoch nicht erkannt werden (Gregson 1990). Hingegen konnte beim ruhigen Lesen im Vergleich zum entspannten Wachzustand ein lokal umschriebener D_2 -Anstieg in der Wernicke-Region gefunden werden (Tomberg 1999).

Lutzenberger und Schupp fanden bei der Untersuchung von Gehirnaktivität bei Imagination heraus, daß D_2 beim Vorstellen einer Sache höher ist, als beim Wahrnehmen, d.h. beim Sehen oder Berühren einer Sache (Lutzenberger 1992b; Schupp 1994).

Ein Beispiel für die Untersuchungen zu den Prozessen, die beim Wahrnehmen neuer Phänomene, dem Lernen und Wiedererkennen beteiligt sind, sind Arbeiten die den Riechkolben des Hasen betrachten (Skinner 1989; Mitra 1992). Sie stellen einen allgemeinen Anstieg von D_2 bei neuen Gerüchen und einen kurzzeitigen Abfall nach bekannten Gerüchen fest. Theoretische

Grundlage kann die Vorstellung von Skarda sein, daß das Chaos in der Gehirnaktivität notwendig zum Lernen ist (Skarda 1987), um sich in eine Umgebung mit so unvorhersehbaren sich so rasch und heftig ändernden Eindrücken zurechtfinden zu können. Skarda erläutert dies an einem Modell der Verarbeitung sensorischer Informationen: für alle vertrauten Wahrnehmungen soll es einen Attraktor geben, der beim Wiedererkennen über Bifurkationen angesprungen wird, so daß nicht erst das ganze Aufbewahrungsgedächtnis durchsucht werden muß. Bei neuartigen Wahrnehmungen kann gleich der "kenn ich nicht" - Zustand erreicht werden, wo dann ein neuer Attraktor durch Selbstorganisation geschaffen werden kann.

Auch durch emotionale Beeinflussungen (Besthorn 1989) oder sensorische/hypnotische Prozesse (Ray 1991) können Veränderungen der Dimension hervorgerufen werden.

Es gibt weiterhin Untersuchungen, ob unterschiedliche Intelligenz sich in den D_2 -Werten widerspiegelt, Lutzenberger findet im entspannten Zustand bei Personen mit hohem IQ höhere D_2 als bei Personen mit niedrigem IQ, dieser Unterschied verschwindet bei Konzentration auf eine bestimmte Aufgabe (Lutzenberger 1992a).

Weitere Untersuchungen beziehen die räumliche Verteilung der Dimensionalität mit ein. Dabei findet sich am Kortex, der Hirnregion mit der komplexesten Struktur, im Vergleich zu anderen Hirnstrukturen die höchste Dimension. Am Kortex selbst finden sich unterschiedliche räumliche Muster der D_2 -Veränderung unter verschiedenen Bedingungen, z.B. ist der größte Anstieg von D_2 bei Imagination frontal zu finden (Layne 1985; Röschke 1986, S.103; Röschke 1989; Röschke 1992b; Aftanas 1994).

Auch die Dimensionalität der Aktivität einzelner Neurone wurde bestimmt. So zum Beispiel bei Rapp, der Ableitungen von Neuronen der prä- und postcentralen Regionen anästhesierter Affen durchführt (Rapp 1985); er findet bei einem Teil der Neurone chaotische Attraktoren mit relativ niedriger Dimensionalität (2,2-3,5), bei anderen Neuronen gab es keinen Hinweis auf chaotisches Verhalten, ein D_2 -Wert konnte nicht bestimmt werden. Das würde darauf hinweisen, daß nicht nur das EEG, das durch das Zusammenwirken der Neuronenverbände entsteht chaotisch ist, sondern daß auch die spontane Aktivität eines einzelnen Neurons chaotisch sein könnte, was allerdings nur für einen Teil der Neurone zuzutreffen scheint, während ein anderer Teil der Population entweder eine sehr hohe Dimensionalität hat oder aber kein chaotisches Verhalten zeigt.

1.5.2.3. D_2 -Berechnungen bei Epilepsien

Es gibt eine Fülle von Veröffentlichungen, die sich mit Auswirkungen von neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen auf die Komplexität des EEG beschäftigen. Dabei ließe sich bei dem häufig festgestellten Abfall von D_2 bei gestörter Gehirnfunktion zusammenfassen: es ist gesund chaotisch zu sein (Doyon 1992).

Auch D_2 -Veränderungen bei epileptischen Anfällen sind mit einem deutlichen Abfall der Dimension mehrfach beschrieben (Skarda 1987; Frank 1989). Berechnungen aus EEG-Ableitungen während eines Petit-mal Anfalles zeigen ebenso deutliche D_2 -Abfälle in allen Kanälen (Babloyantz 1986), wie iktale Ableitungen von den Kanälen über dem Fokus bei partiellen Anfällen (Pijn 1991; Lopes da Silva 1994). Auch Aussagen über die örtliche und zeitliche Entwicklung des Anfallgeschehens können auf diese Weise gemacht werden.

So beschreibt beispielsweise Pijn bei EEG-Ableitungen von Ratten mit chronisch implantierten Elektroden das deutliche Absinken der Dimension, wenn Gehirnbereiche in ein epileptisches Ereignis involviert werden (Pijn 1991), auch bei einem Patienten mit therapieresistenten, komplex-fokalen Anfällen kann er die Anfallsausbreitung durch das Absinken von D_2 gut darstellen (Pijn 1997).

Lehnertz untersuchte Patienten mit einseitiger Temporallappen-Epilepsie, die für einen epilepsiechirurgischen Eingriff vorbereitet wurden präoperativ (Lehnertz 1995). Er konnte EEGs während Anfällen, prä- und postiktal mit intracraniellen Ableitungselektroden, die im epileptischen Fokus, in dessen Umgebung und kontralateral platziert waren, ableiten und fand eine graduelle Abnahme der D_2 -Änderungen bei Einsetzen eines Anfalls mit steigendem Abstand vom Fokus. Die aus dem interiktalen EEGs errechneten Werte erlauben ihm eine exakte Seitenzuordnung des Herdes.

Weitere Untersuchungen (Elger 2000) an interiktalen und präiktalen intracraniellen EEGs bestätigten die Möglichkeit mit Hilfe von D_2 Aussagen zur Lokalisation des epileptischen Fokus treffen zu können und entdeckten außerdem die Möglichkeit durch D_2 -Veränderungen Anfälle vorherzusagen zu können. So finden Elger, Lehnertz und Martinovic klare Veränderungen von nichtlinearen Parametern vor dem Einsetzen eines epileptischen Anfalles (Elger 1998; Martinovic 1998; Lehnertz 1999). Elger kann so bis zu 25 Minuten im Voraus das Auftreten von Anfällen bei 16 Patienten mit Temporallappenepilepsie vorherzusagen.

1.5.3. Abwandlungen der D_2 -Berechnung andere chaotische Ansätze

Es wurden in der folgenden Zeit etliche Modifikationen der D_2 -Berechnung vorgenommen, um die verschiedensten Probleme, die bei den Untersuchungen auftraten besser in Griff zu bekommen.

Einige Autoren verwenden einen Ansatz, bei dem der Vektor nicht aus der zeitlichen Abfolge der EEG-Meßdaten eines Kanals, sondern aus den Werten der unterschiedlichen Kanäle zu einem Zeitpunkt konstruiert wird, dabei entspricht die Anzahl der Kanäle der Dimension des Vektors, ein Punkt der Trajektorie repräsentiert den Zustand des elektrischen Feldes zu einem Zeitpunkt, die resultierende Dimension wird globale dimensionale Komplexität genannt (Dvorak 1990; Wackermann 1993; Stam 1994; Matousek 1995).

Eine andere Abwandlung der Korrelationsdimension ist die von Skinner entwickelte punktweise Korrelationsdimension (Skinner 1994a), bei deren Berechnung die Stationarität des Signals nicht vorausgesetzt werden muß und die für stationäre Signale zu D_2 konvergiert, wie von Mitra gezeigt wird (Mitra 1992). Diese Art der Berechnung der Dimensionalität ist besonders dann sinnvoll, wenn mit schnellen Zustandsänderungen gerechnet werden muß oder, wenn diese speziell erfaßt werden sollen, wenn also der Attraktor eine inhomogene fraktale Struktur besitzt und eine Mittelung über alle Referenzpunkte nicht wünschenswert ist.

Zur Optimierung oder Ergänzung der D_2 -Berechnung wird von vielen Autoren die Singulärwertzerlegung durchgeführt. Diese Methode wurde von Albano eingeführt (Albano 1988): Ziel ist ein unabhängiges Set von Variablen zu finden, die den Einbettungsraum aufspannen, dazu werden aus der Matrix des Attraktors die Eigenwerte gebildet, diese entsprechen den Richtungen, die von der Trajektorie besucht werden. Die Anzahl der Eigenwerte ungleich Null bilden den Rang der Matrix.

Die Singulärwertzerlegung wird als Methode zur Abschätzung der fraktalen Dimension des Attraktors, als Hilfsmittel bei der Konstruktion des Attraktors im Phasenraum oder zur Rauschunterdrückung verwendet (Albano 1988; Buzug 1994, S62-65).

Auf diese verschiedenen Ansätze werde ich später bei der Diskussion der Probleme eingehen.

Außer der Dimension charakterisieren zwei weitere Größen der nonlinearen Dynamik chaotische Strukturen. Die Komoglorov-Entropie (K), basiert auf der Untersuchung der Divergenz benachbarter Trajektorien im Phasenraum. Bei vorgegebener Genauigkeit der Anfangsbedingungen ist die Entropie ein Maß für die Vorhersagbarkeit der zeitlichen Entwicklung des Zustandes, für stochastische Prozesse geht K gegen unendlich, für periodische Prozesse ist $K = 0$, für deterministisches Chaos hat K einen positiven endlichen Wert (Dünki 1991).

Die Entropie ist nahe mit dem Lyapunov-Exponenten (L_1) verwandt (Buzug 1994, S.67). Dessen Berechnung aus experimentellen Daten wurde von Wolf entwickelt (Wolf 1985). Die Lyapunov-Exponenten geben die mittleren Expansions- bzw. Kontraktionsraten von Störungen in den verschiedenen Richtungen des lokalen Flusses wieder, sie sind ein Maß für die exponentielle Divergenz benachbarter Zustände im Phasenraum (Buzug 1994, S.38), d.h. sie beschreiben wie sich der Abstand zweier benachbarter Punkte im Phasenraum im Laufe der Entwicklung ändert (Frank 1989; Fell 1993). Bleibt der Abstand gleich wie bei einem geschlossenen Kreis wird $L_1=0$, werden zwei eng benachbarte Punkte makroskopisch getrennt, wie es für einen seltsamen Attraktor typisch ist wird $L_1>0$ (Röschke 1986, S.20).

Untersuchungen, die alle drei beschriebenen Größen der nonlinearen Dynamik heranziehen, um ein möglichst umfassende Aussage machen zu können, ergeben gut übereinstimmende Ergebnisse. So entsprechen z.B. die unterschiedlichen L_1 Werte für die verschiedenen Schlafstadien den Unterschieden der D_2 -Werte (Fell 1993; Stam 1995; Fell 1996).

1.6. Ziel der Arbeit

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, eine mögliche permanent bestehende Veränderung der Komplexität im Gebiet des epileptischen Fokus ausfindig zu machen. Es wird untersucht, ob die Bestimmung der Dimension D_2 ein diagnostisches Hilfsmittel sein kann, um den im interiktalen EEG nicht sichtbaren epileptischen Fokus zumindest hinsichtlich der Hemisphäre zu lokalisieren.

2. Methode

2.1. Auswahl der Patienten

Die vorliegende Untersuchung basiert auf Daten von routinemäßig abgeleiteten EEGs von 31 Kindern im Alter von vier bis zwölf Jahren (Durchschnittsalter 8,45 Jahre), die fokale epileptische Anfälle hatten. Sechs der Kinder hatten einfach fokale Anfälle, 25 hatten komplex fokalen Anfälle, 18 der Patienten waren mit einer antiepileptischen Dauermedikation eingestellt. Kinder mit starken Allgemeinveränderungen im EEG wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen. Bei allen Kindern war die Seitenlokalisation des epileptischen Fokus durch bildgebende Verfahren und/oder die Klinik der Anfälle gesichert.

2.2. Aufzeichnung und Auswal der EEGs

Das Signal wurde mit einer Digitalisierung von 256 bzw. 512 Hz aufgezeichnet. (16 Kanäle nach dem 10-20-System, gemeinsame Referenzelektrode) Für die Berechnungen wurden EEG-Daten ohne zusätzliche Filterung, sowie Daten nach einer Filterung mit 35 Hz verwendet. Dabei ist zu berücksichtigen, daß gemessene Zeitserien prinzipiell als gefiltert anzusehen sind, da die Meßapparatur z.B. durch Verstärker, deren Übertragungsfunktionen eine Abhängigkeit von der Frequenz zeigen (Buzug 1994, S.137), und bei der Digitalisierung eine Filterfunktion wirksam wird, das hier verwendete Gerät hat einen Anti-Aliasing Filter bei einem Drittel der Abtastrate was also etwa 85 bzw. 170 Hz entspricht.

In den ausgewählten EEGs waren keine epilepsietypischen Potentiale sichtbar.

Es wurden nur solche EEGs ausgewählt, in denen vier mindestens 8 sec (Takt: 512 Hz) bzw. 16 sec (Takt: 256 Hz) lange artefaktfreie Stücke gefunden werden konnten, so daß 4000 Datenpunkte zur Erstellung der Vektoren zur Verfügung standen. Zieht man zum Vergleich die einschlägige Literatur heran, so stimmen die meisten Autoren darin überein, daß diese Datenmenge ausreichend sei. Die ausreichende Menge von Datenpunkten N kann gemäß Ruelle (1990), zitiert nach Lehnertz (Lehnertz 1995) nach der Formel $D_2 = 2 \log_{10}(N)$ abgeschätzt werden. 4000 Datenpunkten sind also bis zu einem D_2 -Wert von max. 7,2 ausreichend. Eine ausreichende Anzahl ist deshalb so wichtig,, weil bei zu kleinen Datenpunktmengen - insbesondere bei höheren Dimensionen - Fehler auftreten können (Buzug 1994, S59).

2.3. Berechnung von D_2

2.3.1. Konstruktion des Attraktors

Der erste Schritt zur Berechnung der Dimension ist die Konstruktion des Attraktors im Einbettungsraum (siehe 2.2.1.2) aus den EEG-Werten.

Aus den EEG-Daten werden Vektoren gebildet, indem man einzelne Werte $x(t)$ mit festem Abstand herausnimmt und diese Werte als Komponenten des Vektors definiert. Es entsteht ein Vektor $V = (x(t_0), \dots, x(t_{\dim_E}))$ mit $t_{\dim_E} = t_0 + \dim_E$ (Röschke 1986). Die so konstruierten Vektoren bilden den Attraktor.

Grundlage dieser Konstruktion ist das Theorem von Takens (Takens 1981), welches besagt, daß man den Attraktor eines Systems aus einem einzelnen gemessenen Signal rekonstruieren kann.

Takens hat sein Theorem für rauschfreie Zeitserien mit beliebiger Genauigkeit und unendlich vielen Datenpunkten (N_{dat}) bewiesen, wobei die Wahl der Einbettungsparameter kaum eine Rolle spielte. Für experimentelle Zeitserien ist es dagegen notwendig, nach optimalen Parametern für die Zeitverzögerung und die Einbettungsdimension \dim_E zu suchen.

2.3.1.1. Wahl der Zeitverzögerung

Bei der Wahl der Zeitverzögerung sollte die Unabhängigkeit der gebildeten Koordinaten das Ziel sein (Buzug 1994, S.70). Bei zu großer Zeitverzögerung sind die Koordinaten bei chaotischer Dynamik zwar dekorreliert, aber aufgrund einer Überfaltung des Attraktors ist die ursprüngliche Struktur nicht mehr erkennbar; bei sehr kleinen Zeitverzögerungen ist die Dynamik des Systems auf das Gebiet um die (Hyper-)Diagonale des Einbettungsraumes beschränkt (Buzug 1994, S.70f).

Zur Bestimmung der Fenstergröße, d.h. der Zeitspanne eines Vektors (\dim_E) wurde das erste Minimum der Autokorrelationsfunktion verwendet, in Anlehnung an eine Vielzahl von Arbeiten z.B. (Babloyantz 1987; Röschke 1989; Skinner 1989; Lopes da Silva 1990; Denton 1991; Lutzenberger 1992a; Röschke 1992a; Pritchard 1992b; Röschke 1992b; Röschke 1993; Lehnertz 1995; Fell 1996; Kim 1996). Um zu einer einheitlichen Beurteilung innerhalb eines EEGs zu

kommen, wurde im weiteren der Mittelwert der ersten Minima der Autokorrelationsfunktionen aller Kanäle eines EEG-Abschnittes für die Berechnung der Zeitverzögerung herangezogen.

Die Zeitverzögerung ergibt sich folgendermaßen: ein Vielfaches w des ersten Minimums der Autokorrelation t geteilt durch die Einbettungsdimension \dim_E , $= w \cdot t / \dim_E$.

Die Verwendung der Autokorrelation ist zwar eine weit verbreitete Methode, sie ist jedoch nicht unumstritten, die dabei auftretenden Problemen, sowie alternative Ansätze werden in Kapitel 4 diskutiert.

2.3.1.2. Wahl der Einbettungsdimension

Die Anzahl der Komponenten eines Vektors entspricht der Einbettungsdimension \dim_E . Die Einbettung ist eine umkehrbar stetige, bijektive Abbildung, die die topologische Äquivalenz von Originalattraktor, der unbekannt ist, und euklidischer Einbettung, die der hier konstruierten Attraktor-Rekonstruktion entspricht, gewährleisten muß (Buzug 1994, S.32). Dazu muß die Dimension \dim_E des euklidischen Raumes, in dem der Originalattraktor - eine n -dimensionale Mannigfaltigkeit - eingebettet wird, größer $2n+1$ sein. Diese Forderung beruht auf dem Einbettungstheorem für Mannigfaltigkeiten von H. Whitney (Whitney 1936). Es besagt, daß jede n -dimensionale differenzierbare Mannigfaltigkeit einer Untermannigfaltigkeit des \mathbb{R}^{2n+1} diffeomorph ist (Röschke 1986, S.26).

Die Schwierigkeit hierbei besteht nun darin, daß die Dimension n des Originalattraktors nicht bekannt ist. Daher sind verschiedene Ansätze entwickelt worden, um die optimale Einbettungsdimension zu finden. Dabei kann man das Problem, die minimal notwendige Einbettungsdimension zu ermitteln, vernachlässigen. Wenn man die Einbettungsdimension höher als notwendig wählt, so ist nicht zu erwarten, daß man einen Fehler produziert; wichtig ist nur, daß sie ausreichend groß ist. Nach der Literatur und nach einigen im Vorlauf zu dieser Arbeit durchgeführten Proberechnungen sind Dimensionswerte D_2 größer 7 nicht zu erwarten, so daß die hier gewählte Einbettungsdimension 16 ausreichend groß sein muß. Zur Überprüfung wurden Berechnungen mit verschiedenen Dimensionen durchgeführt, um nachzuprüfen, ob es zu einer Konvergenz auf den berechneten Wert kommt. Bei Dimensionen > 7 wurden die Berechnungen mit der Einbettungsdimension 24 erneut durchgeführt.

Bei einigen Kindern konnte keine Konvergenz auch mit höheren Einbettungsdimensionen erreicht werden, weil der Rauschanteil nicht abzugrenzen war. Diese Kinder wurden nicht in die Untersuchung aufgenommen.

2.3.2 Algorithmus zur Berechnung der Dimension

Die Dimension eines Attraktors gibt ein Maß für die Information, die notwendig ist, um die Position eines Punktes des Attraktors innerhalb einer gewissen Genauigkeit zu spezifizieren. Ebenso ist die Dimension eines Attraktors eine untere Grenze für die Anzahl der Variablen, die benötigt werden, um die Dynamik des zugrundeliegenden Systems zu beschreiben (Röschke 1986, S.25).

Die Berechnung der Korrelationsdimension ist eine Weiterentwicklung der generalisierten Dimension von Hentschel und Procaccia (Hentschel 1983). Diese ist eine Unterteilung des dim_E -dimensionalen Einbettungsraumes in Zellen der Größe r^{dim_E} . Die Zellen V_i seien von $i=1$ bis $M(r)$ durchnummeriert. Die Wahrscheinlichkeit, einen Attraktorpunkt in der Zelle V_i zu finden, sei p_i . Die generalisierte Dimension der Ordnung q ist dann wie bei Röschke definiert:

$$D_q = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{I_q(r)}{\log(1/r)} \quad (\text{Buzug 1994, S.56}).$$

Aus der generalisierten Dimension ergeben sich dann für $q=0$ die Hausdorff-Dimension (hier fehlt die Wahrscheinlichkeit), für $q=1$ die Informationsdimension und für $q=2$ die Korrelationsdimension. Es gilt dabei folgende Abschätzung: $D_0 \leq D_1 \leq D_2$ (Röschke 1986, S.23f).

Für die Korrelationsdimension D_2 gilt dann insbesondere

$$I_2 = -\log \sum_{i=1}^{N(r)} p_i^2 = -\log C(r),$$

dabei ist $C(r)$ ein Maß für die Wahrscheinlichkeit, daß zwei zufällige Punkte x, y den Abstand r haben.

Anschaulich besteht das Prinzip der D_2 -Berechnung darin, zunächst um die Punkte des Attraktors eine Kugel mit dem Radius r zu konstruieren und dann zu berechnen, wie viele Punkte des Attraktors innerhalb dieser Kugel liegen. $C(r)$ zählt also die Menge aller Punkte x_j , die innerhalb einer fest vorgeschriebenen r -Umgebung eines Punktes x_i liegen und mittelt über alle x_i . Im Idealfall geht r gegen Null, was aber bei experimentellen Daten wegen des Rauschens und der begrenzten Genauigkeit (Digitalisierung) der Aufzeichnung nicht möglich ist.

Die Bestimmung von D_2 erfolgt nach dem Grassberger-Procaccia Algorithmus (Grassberger 1983a; Grassberger 1983b), der hier in modifizierter Form verwendet wird.

Danach berechnet sich das Korrelationsintegral $C(r)$ nach folgender Formel:

$$C(r) = \lim_{N \rightarrow \infty} \frac{1}{N^2} \sum_{\substack{i,j=1 \\ i \neq j}}^N (r - |x_i - x_j|), \quad C(r) = \frac{1}{N^2} \sum_{i < j}^N (r - d(V(i), V(j)))$$

Dabei ist N die Anzahl der Vektoren $V(i)$, d der Betrag des Abstandes zweier Vektoren und die Heaviside-Funktion, die für positive Werte den Wert eins und andernfalls den Wert Null annimmt.

Die Dimension D_2 wird nach Berechnung des Korrelationsintegrals $C(r)$ aus der doppeltlogarithmischen Darstellung von $C(r)$ gegen den Skalierungsradius r abgelesen. Sie ist die Steigung an der linearen und steilsten Stelle der Kurve:

$$D_2 = \lim_{r \rightarrow 0} \frac{\log C(r)}{\log r}, \text{ oder } C(r) \sim r^{D_2} \text{ (Röschke 1986, S.28)}$$

Die Region zwischen zwei r , die linear ist bzw. ein Plateau bildet, wird 'scaling region' genannt (Albano 1988). Zusätzlich wurde die erste Ableitung der Funktion berechnet, d.h. D_2 ergibt sich als höchster, im Idealfall auf einem Plateau liegender Wert der Darstellung von

$$D_2 = \frac{d(\log_e C(r))}{d(\log_e(r))}.$$

In dieser Untersuchung wurden die Berechnungen mit Hilfe eines Programms, das von Ulrich Brandl geschrieben wurde, durchgeführt.

In diesem Zusammenhang erweist sich als problematisch, daß D_2 für den Grenzwert kleiner Radien definiert ist, d.h. für den Bereich, der beim EEG - wie bei anderen experimentellen Zeitserien auch - vom Rauschen dominiert wird. Das Korrelationsintegral müßte sich theoretisch für diesen Bereich wie $C(r) \sim r^{\dim_E}$ verhalten. Die Steigung nimmt allerdings nicht den Wert der Einbettungsdimension an, weil es sich um gefiltertes und nicht um weißes Rauschen handelt und sich für gefiltertes Rauschen auch eine Sättigung zeigt (Osborne 1989; Rapp 1993).

Es stellt sich ein Knick zwischen dem von Rauschen dominierten Bereich und dem Bereich, dessen Steigung der Dimension des Attraktors entspricht, dar. Die Knickstelle ist ein Maß für den Rauschpegel. Der Wert für D_2 muß oberhalb des Rauschens abgeschätzt werden.

2.3.3. Durchgeführte Berechnungen

Die Werte wurden auf drei Kommastellen berechnet und gerundet. Der Mittelwert der Dimensionen aus vier EEG-Abschnitten einer Ableitung wurde für alle Kanäle berechnet. Die beiden Ableitungen Fp1 und Fp2 blieben wegen Kontamination mit niedrigdimensionalen Signalen durch Augenbewegungen unberücksichtigt.

2.4. Auswertung

Es wurden die Kanäle mit den niedrigsten Dimensionen betrachtet und verglichen, ob diese Kanäle im Bereich des bekannten epileptischen Fokus liegen. Außerdem werden die Dimensionen des Kanals, der die Aktivität über dem Fokus ableitet und die des kontralateralen Kanals verglichen.

Diese Vergleiche wurden für die Rohdaten und die Mittelwerte der Dimensionen der einzelnen Kanäle über die vier verschiedenen EEG-Abschnitte, die von jedem EEG berechnet wurden, gemacht.

Zusätzlich wurden die berechneten D_2 -Werte aller Kanäle eines EEG-Abschnittes graphisch als Karte auf der schematisierten Kopfoberfläche dargestellt, wodurch man die Verteilungsmuster der Werte deutlich machen kann.

3. Ergebnisse

3.1. Beispielhafte Darstellung der D_2 -Berechnung eines EEGs

Der Ausgangspunkt für die Berechnungen ist ein EEG-Teilstück aus dem vier möglichst artefaktfreie Stücke mit 4000-Datenpunkten ausgewählt und für die Berechnung verwendet werden.

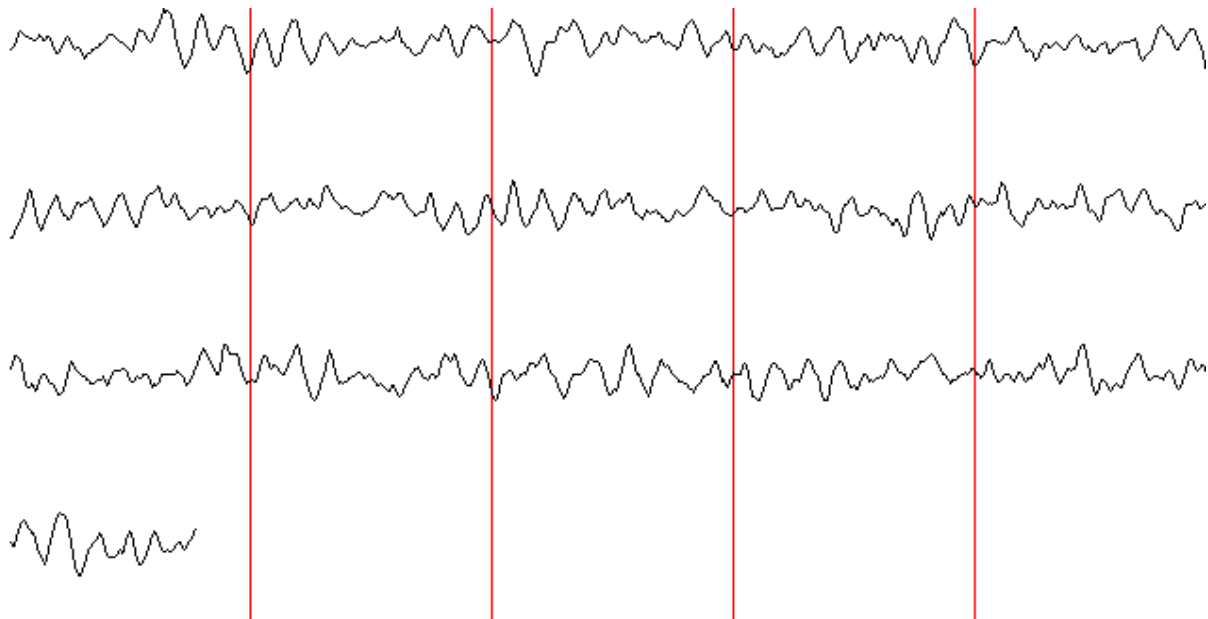


Abb. 1: EEG-Ableitung von Pat. A , Kanal T5, Digitalisierung 512 Hz, ohne Filterung

Im ersten Schritt wird die Autokorrelation aus diesen Datenpunkten berechnet, dargestellt und das erste Minimum angegeben.

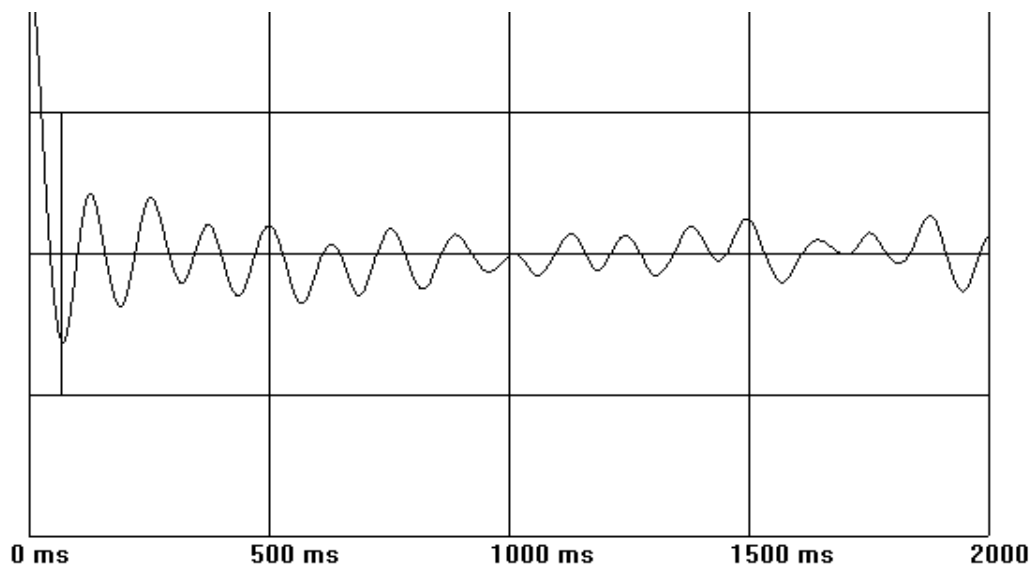


Abb. 2: Autokorrelationsfunktion von EEG von Kind A, gleicher Abschnitt wie in Abb. 1, Kanal T5, Erstes Minimum bei 74 ms

Das nach der in Kapitel 2 beschriebenen Formel berechnete Korrelationsintegral wird im D_2 -Plot doppellogarithmisch gegen den Radius aufgetragen

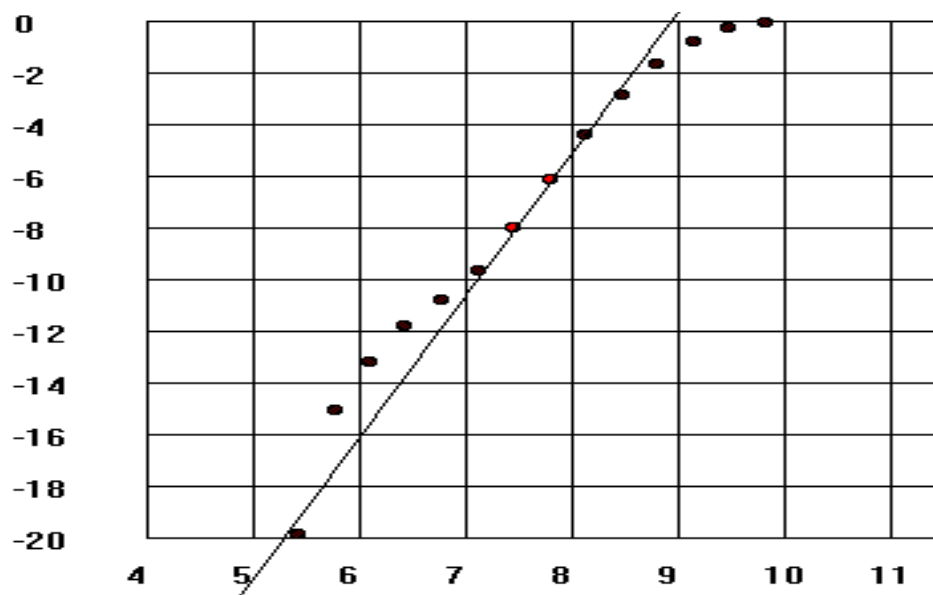


Abb. 3: D_2 -Plot: Korrelationsintegral gegen Radius in doppellogarithmischer Darstellung von Patient A, Kanal T5, die roten Punkte liegen im linearen Bereich, der für die D_2 -Bestimmung verwendet wird, $D_2 = 5,496$

Zur besseren Veranschaulichung kann die Steigung des D_2 -Plots gegen den Radius aufgetragen werden:

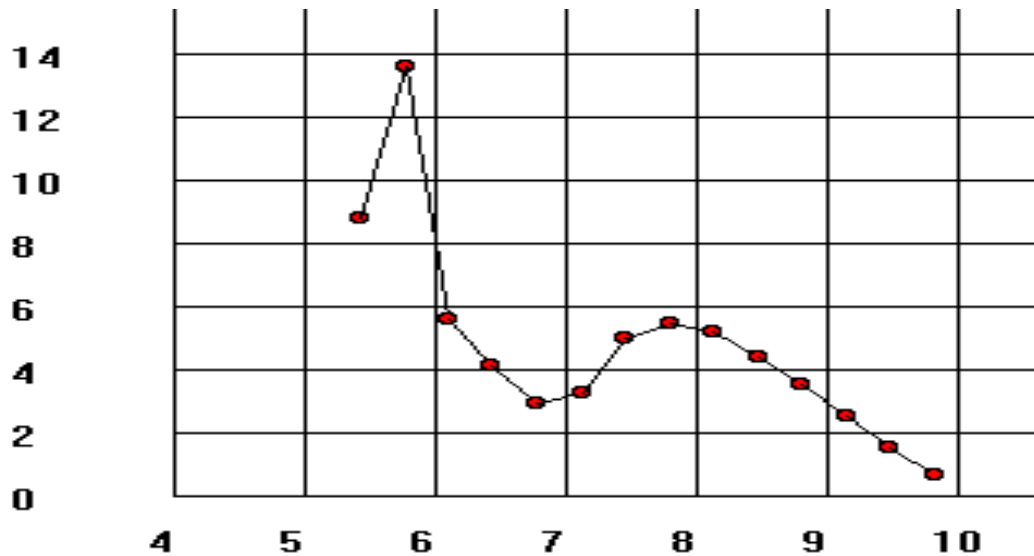


Abb. 4: D_2 -Diff-Plot: Steigung des D_2 -Plots gegen den Radius von Kind A, Kanal T5

Bei einigen wenigen Kindern ließen sich der Rauschanteil nicht klar abgrenzen, so daß kein D_2 -Wert gefunden werden konnte und es nicht zur Konvergenz kam. Diese fünf Kinder sind nicht in die Auswertung aufgenommen worden.

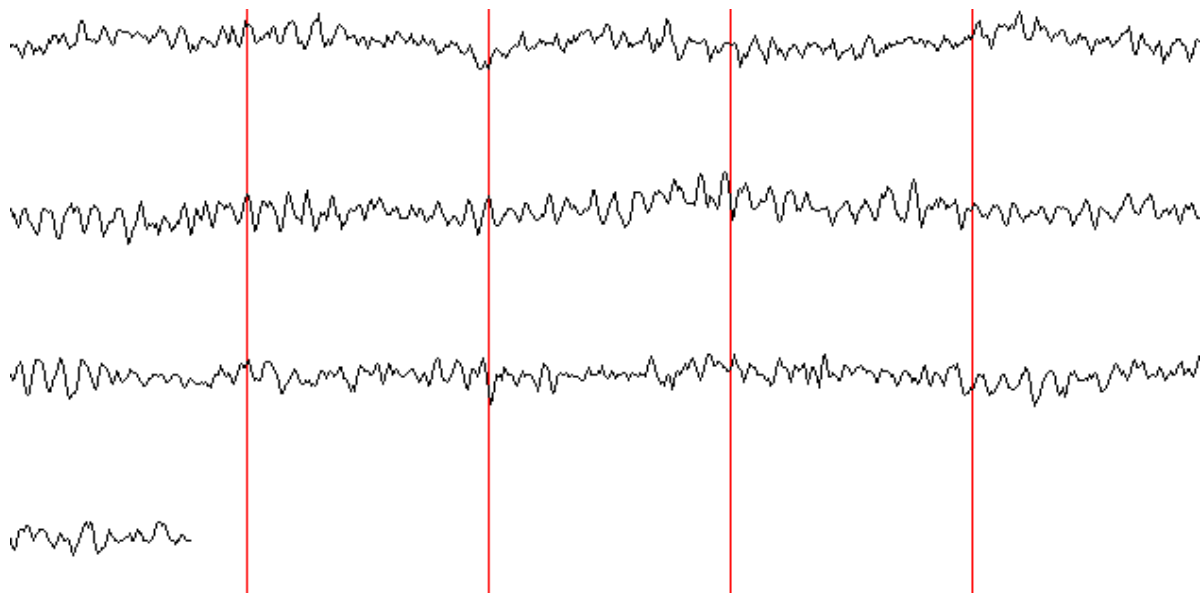


Abb.5: EEG-Abschnitt eines aus o.g. Gründen nicht aufgenommenen Kindes

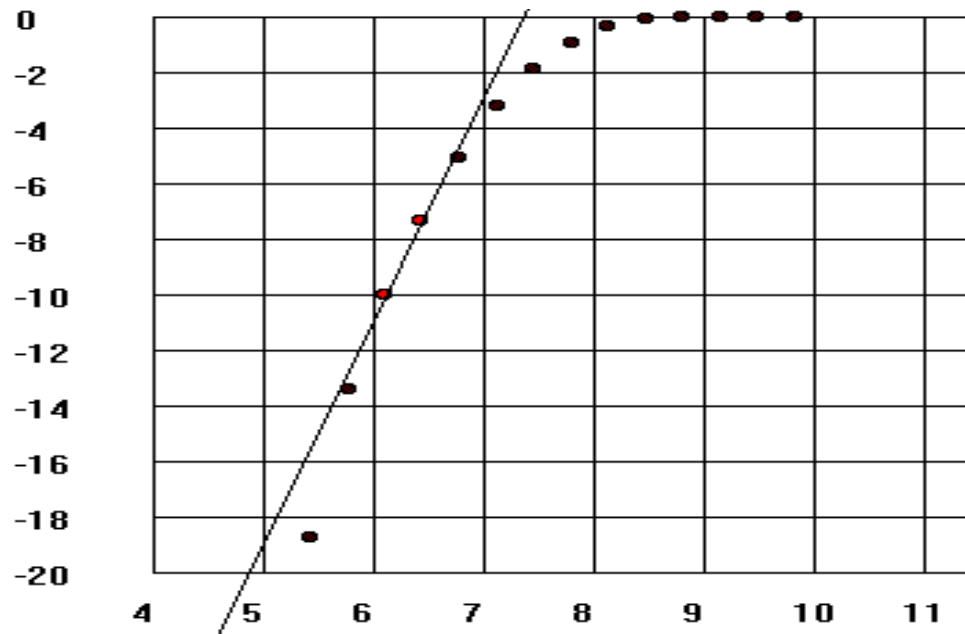


Abb.6: D_2 -Plot: Korrelationsintegral gegen Radius in doppeltlogarithmischer Darstellung dieses nicht aufgenommenen Kindes , Kanal T3

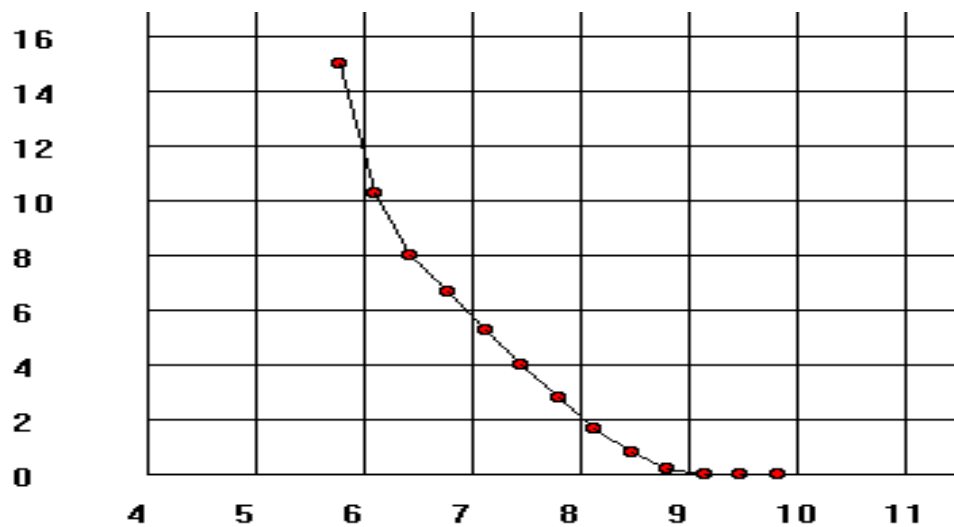


Abb.7: D_2 -Diff-Plot: Steigung des D_2 -Plots gegen den Radius desselben Patient, Kanal T3, Einbettungsdimension 24

Man kann an diesem Beispiel deutlich erkennen, daß der Anteil der Kurve, der dem Rauschanteil des Signals entspricht nicht klar abgegrenzt werden kann, sich im D_2 -Diff-Plot kein Plateau ergibt und deswegen die Bestimmung von D_2 nicht möglich ist.

3.2. Konvergenz

Um zu zeigen, daß die hier gewählte Einbettungsdimension mit 16 groß genug für die meisten Werte ist, wurden Berechnungen mit verschiedenen Einbettungsdimensionen durchgeführt, die eine Konvergenz zu der ursprünglichen Kurve zeigen

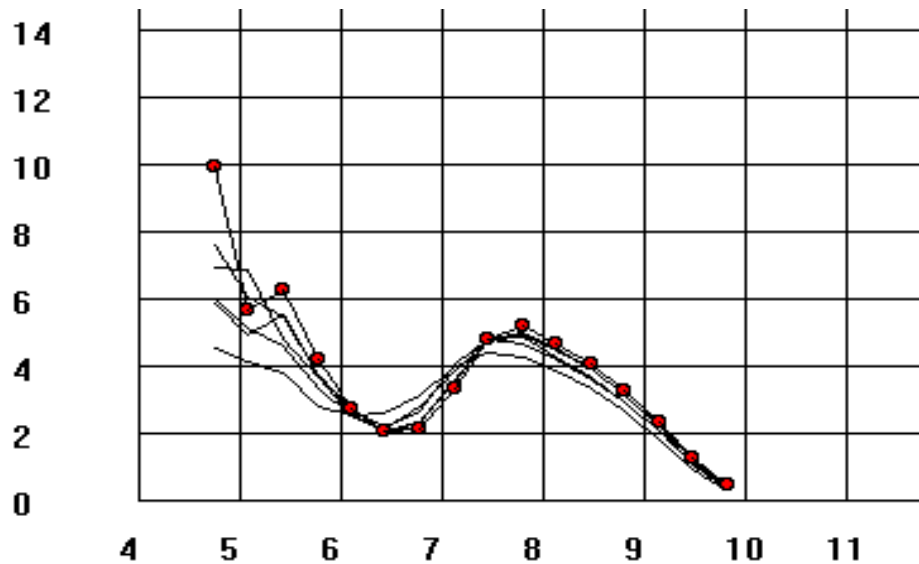


Abb. 8: D_2 -Diff-Plot: Steigung des D_2 -Plots gegen den Radius für verschiedene Einbettungsdimensionen von Kind A , Kanal T5, ohne Filterung In diesem Fall lag D_2 bei 5,21 , die Konvergenz auf die ursprüngliche Kurve (mit roten Punkten markiert) ist eindeutig zu sehen.

Berechnet man für dieses Kind D_2 mit der Einbettungsdimension 24 bleibt das Bild unverändert

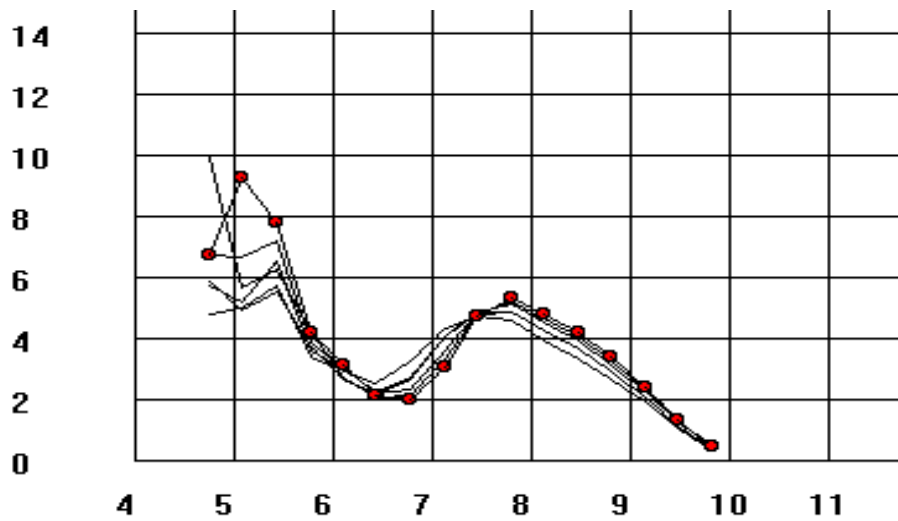


Abb. 9: D_2 -Diff-Plot: Steigung des D_2 -Plots gegen den Radius für verschiedene Einbettungsdimensionen von Kind A, Kanal T5, Einbettungsdimension 24

Ein weiteres Beispiel zeigt den D_2 -Diff-Plot mit mehreren Einbettungsdimensionen für einen Kanal bei der D_2 -Wert 7,24 also > 7 berechnet wurde.

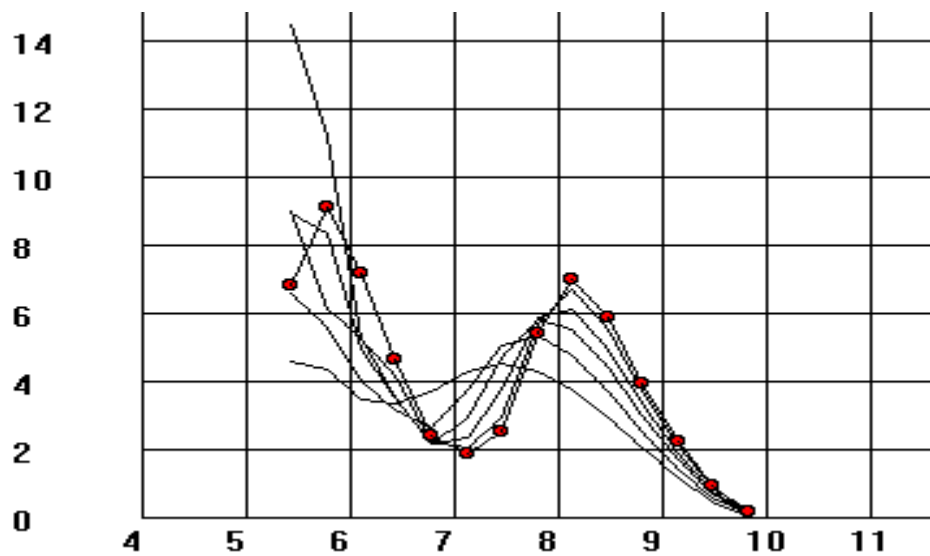


Abb. 10: D_2 -Diff-Plot: Steigung des D_2 -Plots gegen den Radius für verschiedene Einbettungsdimensionen von Kind T, Kanal T4, ohne Filterung, Einbettungsdimension 16, D_2 7,24

Hier erkennt man nur unzureichende Konvergenz, deswegen erfolgte bei den Werte über 6,9 eine Neuberechnung mit der Einbettungsdimension 24. Mit dieser Wahl der Einbettungsdimension ist die Konvergenz deutlich erreicht:

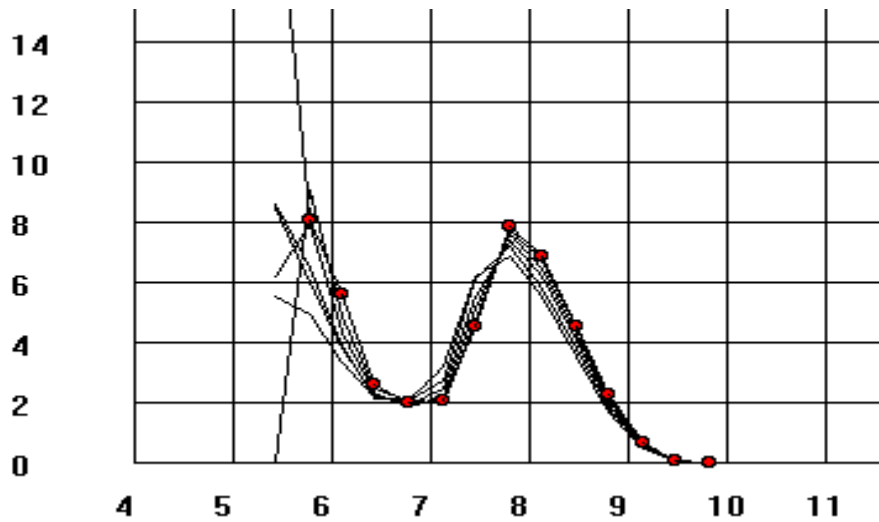


Abb. 11: D_2 -Diff-Plot: Steigung des D_2 -Plots gegen den Radius für verschiedene Einbettungsdimensionen für Kind T, Kanal T4, Einbettungsdimension 24, D_2 7,90

3.3. Filterung

Die EEGs einiger Kinder zeigten in einer Anzahl von Kanälen eine deutliche Überlagerung von schneller Aktivität, zu deuten als Muskelaktivität. Hier zeigten sich hohe D_2 -Werte, eine Konvergenz war oft nicht zu erkennen. Erneute Berechnungen an gefilterten EEGs (mit 35 Hz) erbrachten plausiblere Ergebnisse. In den anderen Kanälen ohne deutliche Überlagerung änderten sich die D_2 -Werte durch das Filtern nicht wesentlich.

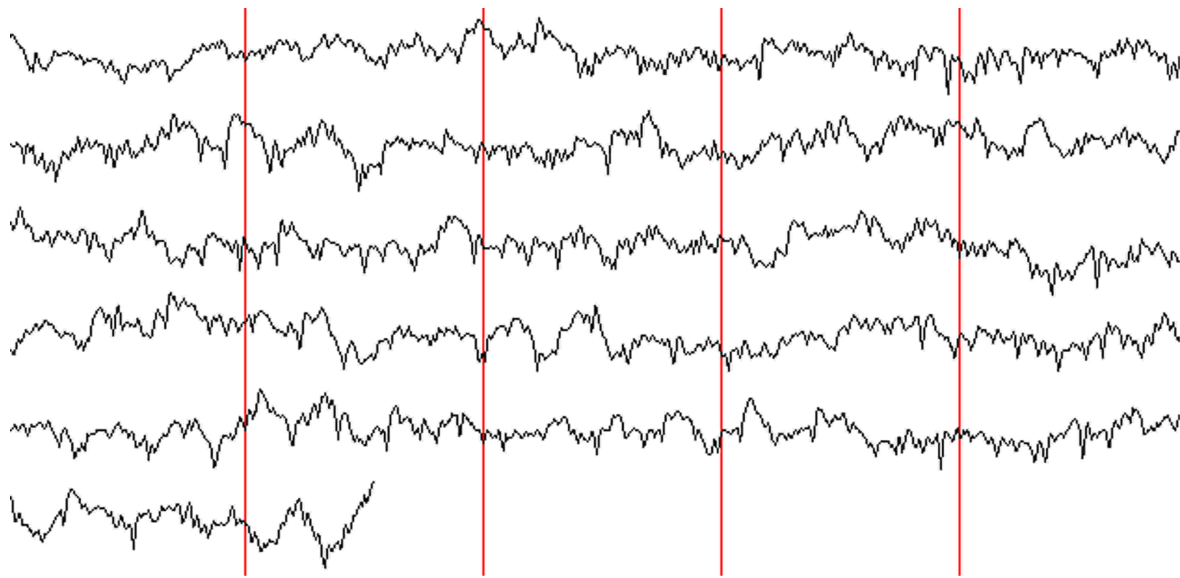


Abb. 12: EEG von Kind K, Kanal C4, Korrelationsdimension 16, keine zusätzliche Filterung, mit deutlichem Anteil an rascher überlagernder Aktivität

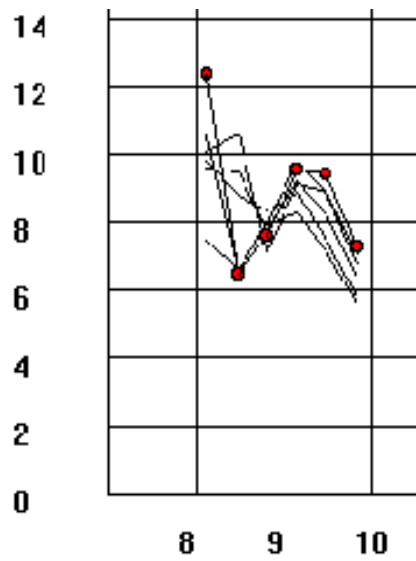


Abb. 13: D_2 -Diff-Plot: Steigung des D_2 -Plots gegen den Radius für mehrere Einbettungsdimensionen von Kind K, Kanal Fz, keine zusätzliche Filterung, Einbettungsdimension 24, $D_2 = 9,55$. Das Fehlen der Konvergenz ist deutlich zu sehen

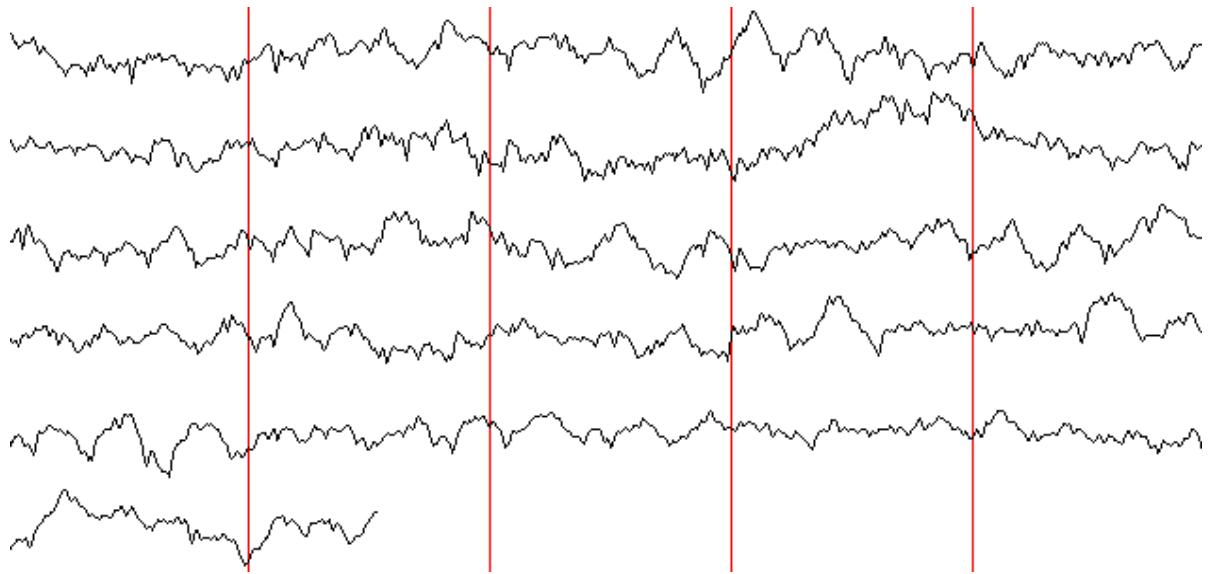


Abb. 14: EEG von Kind K, Kanal C4, Korrelationsdimension 16, gefiltert mit 34 Hz

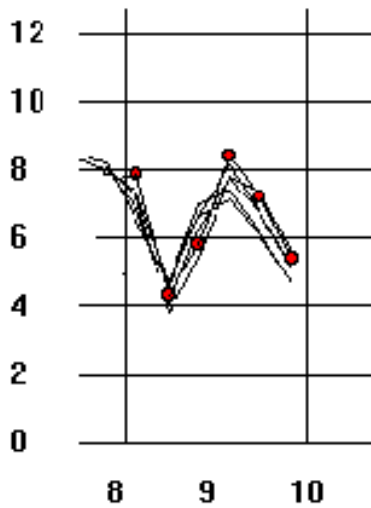


Abb. 15: Konvergenz von Kind K, Kanal Fz, gefiltert, Einbettungsdimension 24, $D_2 = 8,43$, die bessere Konvergenz ist deutlich erkennbar

Das nächste Beispiel zeigt die fehlende Änderung der D_2 -Werte für die anderen, nicht durch rasche Aktivität überlagerten Kanäle.

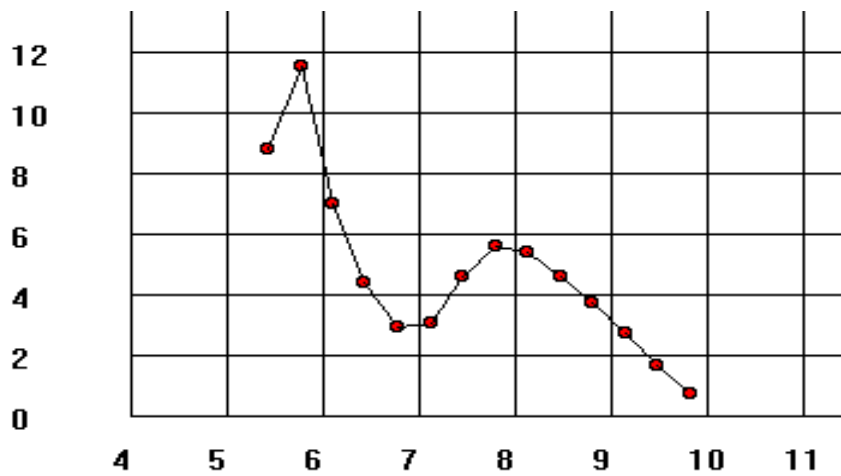


Abb. 16: D_2 -Diff-Plot von Kind K, Kanal C4, Korrelationsdimension 16, keine zusätzliche Filterung, $D_2 = 5,59$

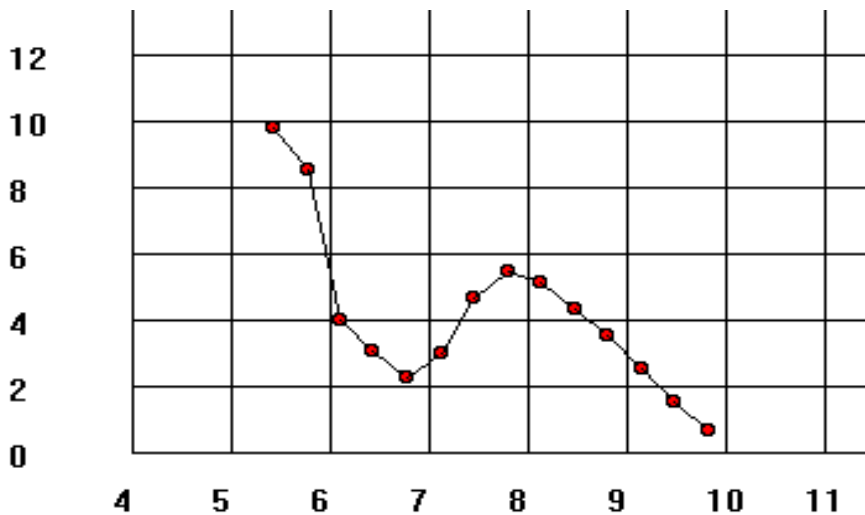


Abb. 17: D_2 -Diff-Plot von Kind K, Kanal C4, Korrelationsdimension 16, gefiltert mit 34 Hz, D_2 5,50

In einigen Fällen ergeben sich bei den Berechnungen aus zusätzlich gefilterten EEGs höhere D_2 -Werte wie bei den entsprechenden Berechnungen von EEGs ohne zusätzlich Filterung der Daten. Dies ist auch bei Baddi (Baddi 1985; Baddi 1988), beschrieben und wird mit einer durch die Filterung entstehenden Phasenverschiebung, die eine zusätzliche Komponente in die Komplexität des Signals bilden kann, erklärt.

Deswegen sind hier nur in ausgewählten Kanälen mit deutlicher Überlagerung, bei denen die Filterung zu einer Erniedrigung des D_2 -Wertes und einer besseren Konvergenz geführt hat, die gefilterten EEG-Abschnitte für die Berechnungen verwendet worden.

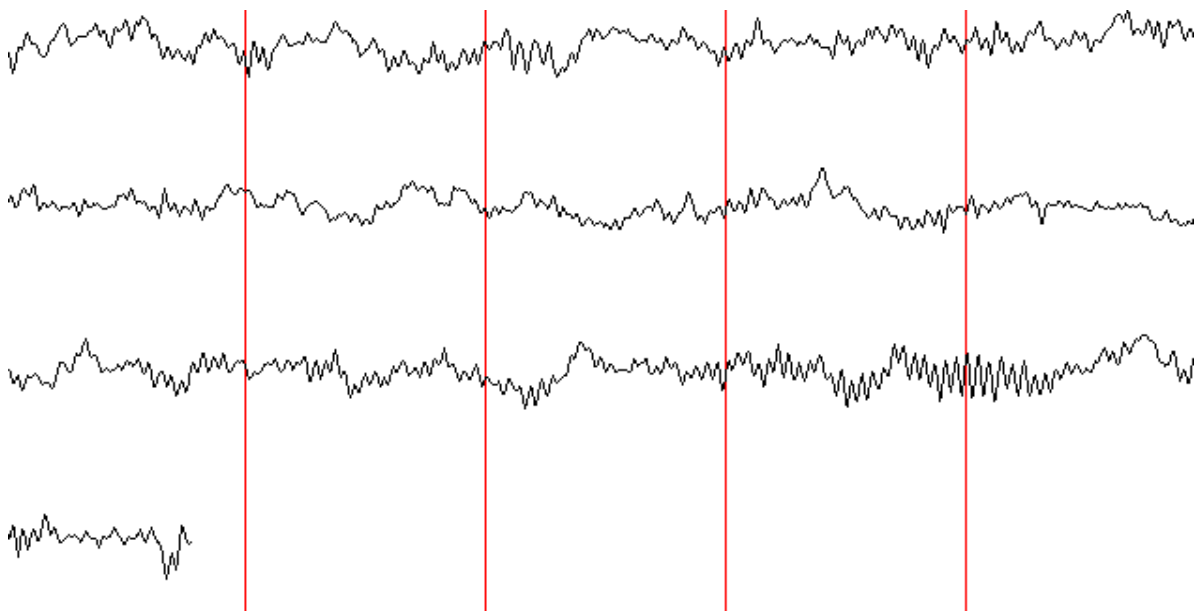


Abb. 18: EEG von Kind X, Kanal F4, ohne zusätzliche Filterung

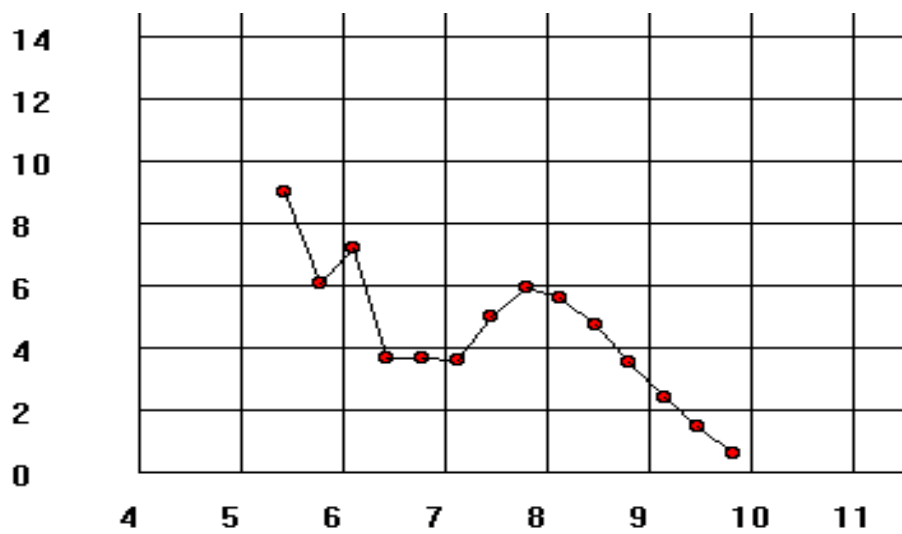


Abb. 19: D₂-Diff-Plot für Kind X, Kanal F4, D₂ 5,94

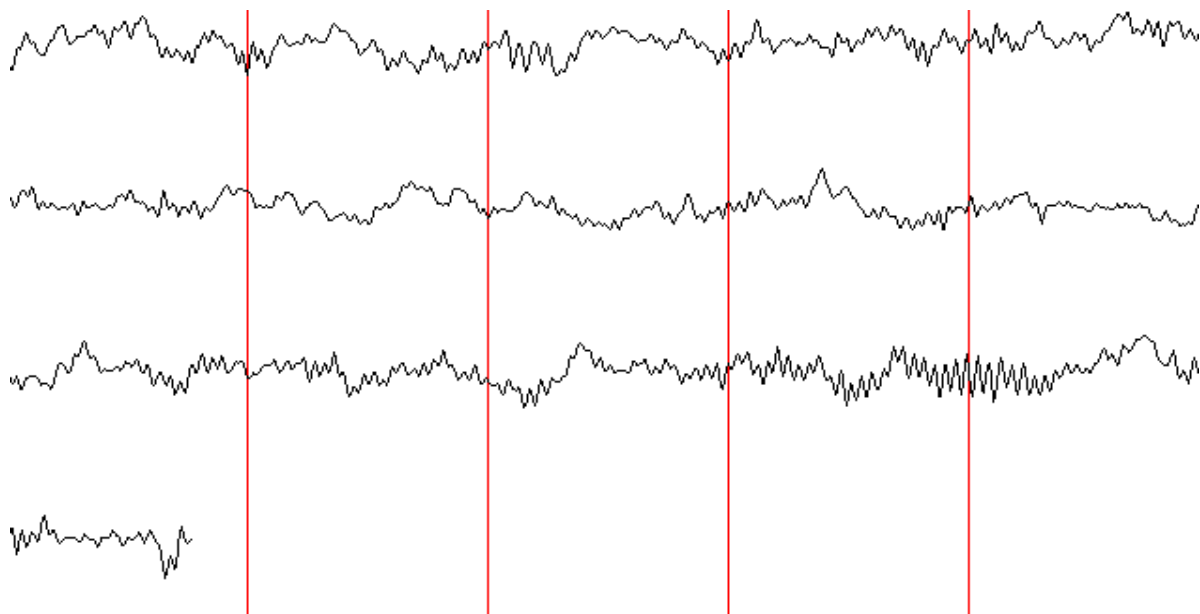


Abb. 20: EEG von Kind X, Kanal F4, gefiltert mit 35 Hz

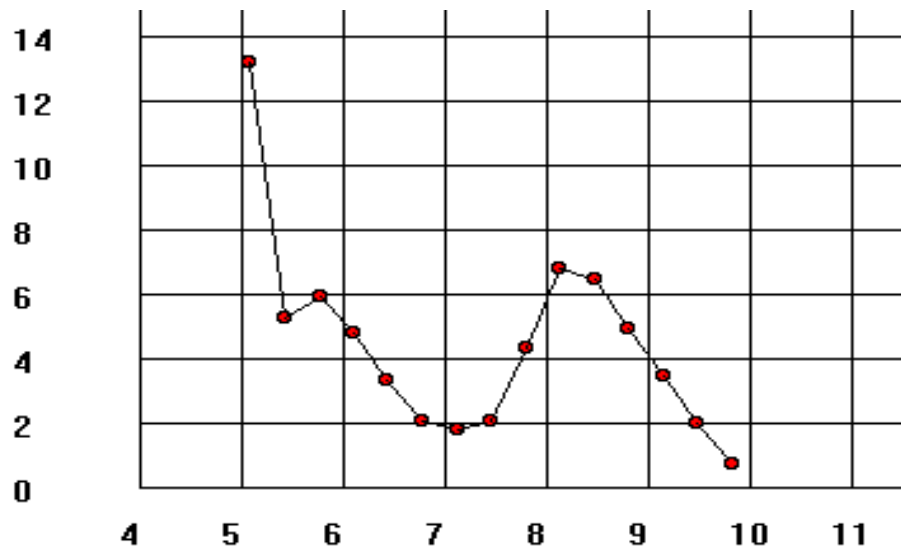


Abb. 21: D_2 -Diff-Plot von Kind X, Kanal F4, gefiltert mit 35 Hz, D_2 6,85

3.4. Überblick über die berechneten Werte

In den graphischen Darstellungen der Werte als Karte auf der schematisierten Kopfoberfläche dar, werden die unterschiedlichen Verteilungsmuster der D_2 -Werte verdeutlicht.

So liegt beispielsweise bei Kind M ein relativ konstantes Verteilungsmuster in allen vier berechneten EEG-Abschnitten vor. Der bekannte Fokus liegt links temporal, die Region mit den niedrigsten D_2 -Werten stellt sich hier links zentral dar:

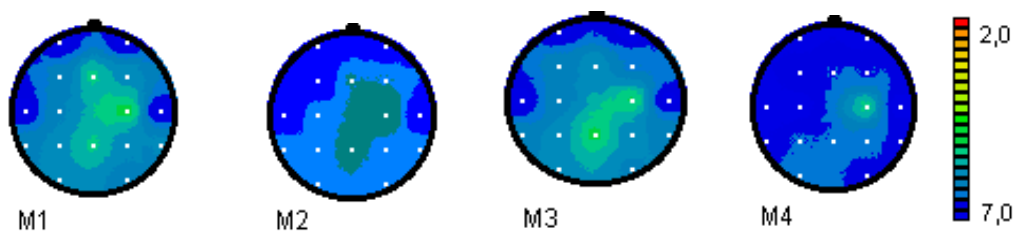


Abb. 22: D_2 -Map mit der Darstellung der Verteilung der D_2 -Werte für vier EEG-Abschnitte von Kind M. Die Kreisfläche stellt die Kopfoberfläche dar, die weißen Punkte die Elektrodenpositionen, den unterschiedlichen D_2 -Werten sind Farben von rot für den Wert 2,0 bis dunkelblau für den Wert 7,0 zugeordnet.

Ein ganz anderes Bild ergibt sich für Kind S, bei dem die Verteilung der D_2 -Werte in den verschiedenen EEG-Abschnitten nicht einheitlich ist, der bekannte Fokus liegt rechts centroparietal:

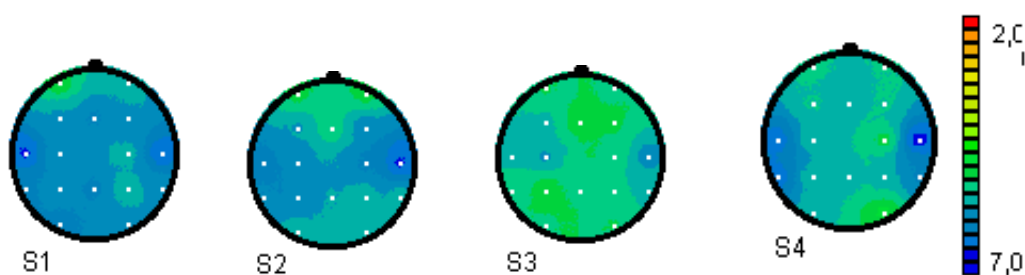


Abb. 23: D_2 -Map für vier verschiedene Abschnitte des EEG von Kind S

Die folgende Tabelle gibt einen Überblick der berechneten Werte, aufgeführt sind die Mittelwerte der vier EEG-Abschnitten für 16 bzw. 17 Kanäle für die 26 ausgewerteten Kinder.

	B	C	D	E	F	G	H	I	J	L
F3	6,39	5,99	6,17	5,88	5,63	6,07#	5,69	6,60	5,98	6,01
F4	6,62	5,97	6,15	5,72	5,84	5,58#	6,16	6,33	5,90	5,75
C3	6,07	6,24	6,62	5,78	5,39	6,11#	5,89	6,05	6,27	5,94#
C4	6,65	6,15	6,46	5,95	5,81	5,85#	5,95	6,12	5,94	5,96#
P3	5,22	5,8	5,79	5,85	5,50	6,45	5,69	5,91	6,04	5,80#
P4	7,04*	5,8	5,89	5,72	5,18	6,24	5,86	6,17	5,91	6,00#
O1	5,20	5,55	5,48	5,18	4,91	5,63	5,08	5,84	6,18	6,09
O2	6,20	5,67	5,71	5,72	4,92	6,14	5,07	5,93	5,98	5,77
Fz	6,42	5,92	6,25	5,65	5,70	6,44	5,49	6,05	5,8	5,46
Pz	6,17	5,73	6,02	5,81	5,20	6,02	5,80	5,70	5,75	5,82
T3	6,17	7,62*	6,93*#	6,22	5,53	6,22	6,18	6,48	6,02	6,53*
T4	6,29	6,16	5,89#	5,95#	5,27	5,91	6,52	6,34	5,83	6,44
T5	6,07	6,53	5,73#	6,02	5,33	6,17	6,02	7,24*#	6,34	5,87
T6	6,62	6,14	5,63#	5,84	5,52	6,30	6,72	6,26	5,92	5,89
	M	N	O	P	Q	S	T	U	V	W
F3	6,44	5,23	5,36	5,55	6,58	5,70	7,37*	6,13	5,27	6,11
F4	6,27	6,01	5,27	4,81	6,31	5,64	8,00*	6,06	5,07	6,33
C3	6,38	5,63	5,53	5,2	6,58	5,81	7,38*	6,18	5,17	6,36
C4	5,39	6,46	5,19	4,85	6,63	5,59	7,88*	5,96	4,87	6,67
P3	6,21	5,61	5,17	4,93	6,64	5,67	8,00*	5,84	4,83	5,81
P4	6,23	6,54	5,07	4,93	6,54	5,61	7,69*	5,72	4,99	5,91
O1	6,14	5,58	4,92	5,37	5,73	5,68	7,41*	5,46	4,86	5,69
O2	6,36	5,84	4,92	4,95	5,92	5,43	7,64*	5,39	5,12	5,54
Fz	6,05	5,68	5,06	4,67	6,01	5,58	6,46*	5,71	5,35	5,91
Pz	5,84	6,32	4,99	4,92	6,05	5,69	7,14*	5,73	4,73	5,61
T3	8,18*	6,02	5,84	5,03	6,74#	6,17	7,57*	7,08*	5,1	6,27
T4	7,63*	6,00	5,57	4,79	6,29	6,39	7,53*	7,72*	5,10	7,44*
T5	6,35	5,35	5,74	5,14	5,91#	5,99	7,79*	6,03	4,91	5,82
T6	6,31	5,51	5,22	4,92	5,89	5,80	7,95*	5,57	4,76	5,90

	X	Y	Z		K		A	R
F3	6,45*	5,68	5,82	F3	5,91	F7	5,39	5,60
F4	7,22*	5,71	5,64	F4	5,82	F3	5,69	5,66
C3	7,39*	5,66	5,52	C3	5,49	Fz	5,30	5,73
C4	7,26*	5,62	5,69	C4	5,59	F4	5,72	5,95
P3	6,79*	5,84	5,58	P3	5,19	F8	5,49	5,51
P4	7,32*	4,79	5,59	P4	5,40	T3	6,65	5,29
O1	6,97*	5,00	5,45	O1	5,01	C3	5,48	5,77
O2	7,02*	5,59	5,63	O2	5,01	Cz	5,29	5,36
Fz	7,08*	5,57	5,49	F7	5,57	C4	5,60	5,86#
Pz	7,15*	6,14	5,38	F8	6,24	T4	5,98	5,75
T3	7,5*	5,62	5,44	T5	5,82	T5	5,47	5,66
T4	7,86*#	5,80	6,58	T6	5,23	P3	5,12	5,74
T5	7,38*	5,91	5,35	Fz	8,05*#	Pz	5,00	5,08
T6	7,69*	5,86	5,59	Pz	6,3*#	P4	5,30	5,55
						T6	5,38	5,75
						O1	4,76	5,76
						O2	4,77	5,48

Tabelle 1: Mittelwerte der vier EEG-Abschnitte aller Kanäle der 26 Kinder. Für die Wahl der Zeitverzögerung wurde der über alle Kanäle des jeweiligen EEG-Abschnitts gemittelte Wert des ersten Minimums der Autokorrelation verwendet. Die Einbettungsdimension war 16, nur die mit * gekennzeichneten Daten sind mit einer Einbettungsdimension von 24 berechnet worden. Es wurden EEGs ohne zusätzlich Filterung verwendet, außer bei den mit # gekennzeichneten Daten, die von mit 35 Hz gefilterten EEGs berechnet wurden.

Die D_2 -Werte bei unseren Kindern lagen zwischen 8,43 und 4,00.

3.5. Übereinstimmung des Kanals mit dem niedrigsten D_2 mit dem Fokus

Untersucht man zunächst die Ergebnisse der D_2 -Berechnungen der einzelnen Kinder ohne Vorkenntnisse auf Hinweise zur Herdlokalisation, so findet man bei 14 von 26 Kindern den niedrigsten D_2 -Wert auf der Seite des Fokus, davon in acht Fällen in der Lokalisation des Fokus, wenn man die Mittelwerte der vier Abschnitte jedes EEGs verwendet. Auffallend ist, daß bei 15 von 26 Kindern die niedrigste Dimension occipital gefunden wird.

Betrachtet man die Werte der einzelnen Abschnitte findet man das niedrigste D_2 bei drei Kindern in allen vier EEG-Abschnitten auf der Seite des Fokus, in sechs Fällen ist der niedrigste Wert in drei Abschnitten auf der Seite des Fokus, neunmal ist er zweimal, in fünf Fällen nur einmal auf der Seite des Fokus und bei drei Kindern findet er sich keinem der vier Abschnitten auf der Fokussseite.

Kind	Fokus	niedrigstes D ₂	niedrigstes D ₂ (Mittelwert)
A	Links occipitotemporal	3xO1 1xO2	O1
B	Links parietooccipital	2xP3 2xO1	O1
C	Rechts temporal	1xP3,1xPz,2xO2	O1
D	Links occipitotemporal	4xO1	O1
E	Rechts frontoparietal	je 1xP4, C4, C3, O1	O1
F	Rechts parietooccipital	1xT4,1xO1,2xO2	O1
G	Rechts temporal	4xO1	O1
H	Rechts occipital	2xO1 2xO2	O2
I	Rechts temporal	2xPz,1xT6,1xO2	T6
J	Rechts occipitotemporal	je 1xT6, F4, Pz, T3	Pz,Fz,T4
K	Links occipitotemporal	3xO1,1xO2	O1
L	Links centrooccipital	je 1x Pz, O2, T6, F4	Fz, F4
M	Rechts temporal	3xC4 1xPz	C4
N	Links temporal	2xF3,1xFz,1xT6	F3
O	Rechts centroparietal	2x O2,1xO1,1xP4	O1
P	Links occipital	je 1xFz, C4, P3, O2	Fz,T4
Q	Rechts centroparietal	2xO1,1xFz,1xT6	O1
R	Rechts occipitotemperoparietal	2xPz,1xF8,1xT3	Pz,T3
S	Rechts temporal	je 1xP4, Fz, P3, O2	O2
T	Links centrotemporal	3xFz 1xPz	Fz,Pz,O1
U	Links temporal	2xO2,1xPz,1xO1	O2
V	Rechts parietal	je 1x Pz, P3, P4, C4	Pz,T6
W	Rechts occipital	2xO2 1xO1 1xPz	O2
X	Links centroparietooccipital	3xF3 1xO1	F4
Y	Rechts centrotemporal	2xP4 1xO1 1xFz	P4
Z	Rechts parietooccipital	je 1x O1, T6, P3, Pz	T5

Tabelle 2: Führt den klinisch oder durch Bildgebung bekannten Fokus der Patienten, sowie die Lokalisation der niedrigsten D₂-Werte der einzelnen EEG-Abschnitte und der Mittelwerte der 4 EEG-Abschnitte auf

3.6. Vergleich der Dimensionen der Kanäle des Fokus mit den kontralateralen Kanälen

In dieser Arbeit sind die Foci aller Kinder bereits bekannt, es kann also überprüft werden, ob ein Vergleich der D_2 -Werte der Kanäle, die den Fokusbereich ableiten mit denen der kontralateralen Kanälen ein aussagekräftiges Ergebnis ergibt.

Betrachtet man die Mittelwerte der vier Abschnitte so findet man niedrigere D_2 -Werte auf der Seite des Fokus in zehn von 26 der Fälle, in 16 Fällen ergibt sich kein Unterschied zwischen den beiden Seiten, in einem Fall wird für den kontralateralen Kanal eine niedrigere Dimension berechnet. Dabei wird für die Zuordnung größer/kleiner mindestens ein Unterschied größer als die jeweilige Standardabweichung gefordert.

Kind	Fokus	D ₂ (Fokus) : D ₂ (Kontralateral) (Mittelwerte)
A	Links occipitotemporal	O1=O2,T3=T4,T5=T6
B	Links parietooccipital	P3<P4,O1<O2
C	Rechts temporal	T4<T3,T5=T6
D	Links occipitotemporal	O1<O2,T3=T4,T5=T6
E	Rechts frontoparietal	F3=F4,P3=P4
F	Rechts parietooccipital	P4<P3,O1=O2
G	Rechts temporal	T4<T3,T6<T5
H	Rechts occipital	O1=O2
I	Rechts temporal	T3=T4,T6<T5
J	Rechts occipitotemporal	O1=O2,T3=T4,T5=T6
K	Links occipitotemporal	O1=O2,T5>T6
L	Links centrooccipital	C3=C4, O1=O2
M	Rechts temporal	T4<T3,T5=T6
N	Links temporal	T3=T4,T5=T6
O	Rechts centroparietal	C4<C3,P4=P3
P	Links occipital	O1=O2
Q	Rechts centroparietal	C4=C3,P4=P3
R	Rechts occipitotemperoparietal	O2<O1,T4>T3,T5=T6,P3=P4
S	Rechts temporal	T4=T3,T6=T5
T	Links centrotemporal	C3<C4,T3=T4,T5=T6
U	Links temporal	T3=T4,T5=T6
V	Rechts parietal	P3=P4,O2>O1
W	Rechts occipital	O1=O2
X	Links centroparietooccipital	C3=C4,P3=P4,O1=O2
Y	Rechts centrotemporal	C3=C4,T3=T4,T5=T6
Z	Rechts parietooccipital	P4=P3,O2=O1

Tabelle 3: Der klinisch oder durch Bildgebung bekannte Fokus der Patienten, sowie der Vergleich der D₂-Mittelwerte der vier EEG-Abschnitte der den Fokusbereich ableitenden und deren kontralateralen Kanälen

Betrachtet man die einzelnen EEG-Abschnitte getrennt, zeigt sich, daß sich in zwei Fällen in allen vier EEG-Abschnitten ein niedrigeres D₂ für die Kanäle, die den Fokus ableiten ergibt, bei 13 Kindern ist die Mehrzahl der D₂-Werte des Fokusbereichs niedriger als die D₂-Werte der kontralateralen Kanäle. Siebenmal ergibt sich für die entsprechenden Kanäle auf der Seite des Fokus und kontralateral die gleiche Anzahl niedrigerer D₂-Werte, die Mehrzahl der niedrigeren Werte auf der kontralateralen Seite findet sich in vier Fällen.

Kind	Fokus	D ₂ (Fokus) D ₂ (Kontralateral)	<
A	Links occipitotemporal	2xO1, 2xT5, 0xT3	
B	Links parietooccipital	4xP3, 4xO1	
C	Rechts temporal	2xT6, 4xT4	
D	Links occipitotemporal	1xT3, 1xT5, 4xO1	
E	Rechts frontoparietal	2xF4, 2xP4	
F	Rechts parietooccipital	2xO2, 4xP4	
G	Rechts temporal	4xT4, 0xT6	
H	Rechts occipital	2xO2	
I	Rechts temporal	4xT4, 4xT6	
J	Rechts occipitotemporal	3xO2, 3xT4, 3xT6	
K	Links occipitotemporal	3xO1, 0xT6	
L	Links centrooccipital	2xC3, 1xO1	
M	Rechts temporal	3xT4, 3xT6	
N	Links temporal	2xT3, 3xT5	
O	Rechts centroparietal	3xP4, 4xC4	
P	Links occipital	1xO1	
Q	Rechts centroparietal	2xC4, 3xP4	
R	Rechts occipitotemperoparietal	3xO2, 2xT6, 3xP4, 0xT4	
S	Rechts temporal	1xT4, 3xT6	
T	Links centrotemporal	1xT3, 3xT5, 4xC3	
U	Links temporal	3xT3, 0xT5	
V	Rechts parietal	1xP4	
W	Rechts occipital	3xO2	
X	Links centroparietooccipital	2xO1, 1xC3, 4xP3	
Y	Rechts centrotemporal	2xC4, 2xT4, 3xT6	
Z	Rechts parietooccipital	2xP4, 2xO2	

Tabelle 4: Der klinisch oder durch Bildgebung bekannte Fokus der Patienten, sowie der Vergleich der D₂-Werte der vier EEG-Abschnitte der den Fokusbereich ableitenden und deren kontralateralen Kanälen

Betrachtet man die Kanäle für die der niedrigere Wert konstant über alle vier EEG-Abschnitte auf einer Seite niedriger ist als bei dem entsprechenden Kanal der Gegenseite, so liegen die entsprechenden Kanäle bei acht Kindern immer auf der Seite des Fokus, vier Fällen liegen sie in der Mehrzahl der Fälle auf der Seite des Fokus, in drei Fällen gleich häufig auf beiden Seiten, siebenmal nie auf der Seite des Fokus. Zehnmals stimmen Kanäle mit dem konstant niedrigeren D₂-Wert mit den den Fokus abbildenden Kanälen überein. Viermal gibt es keinen Kanal bei dem der D₂-Wert konstant niedriger als der des kontralateralen Kanals ist.

Kind	Fokus	D ₂ konstant kleiner als kontralateral
A	Links occipitotemporal	F7 T4 P3
B	Links parietooccipital	F3 C3 P3 O1
C	Rechts temporal	T4
D	Links occipitotemporal	T5
E	Rechts frontoparietal	O1
F	Rechts parietooccipital	F3 C3 P4 T4
G	Rechts temporal	F4 C4 O1 T4 T5
H	Rechts occipital	F3 T3 T5
I	Rechts temporal	P3 T4 T6
J	Rechts occipitotemporal	C4
K	Links occipitotemporal	F7 T6
L	Links centrooccipital	gemischt
M	Rechts temporal	C4 O1
N	Links temporal	F3 C3 P3
O	Rechts centroparietal	F4 C4 T4 T6
P	Links occipital	F4 C4 T4
Q	Rechts centroparietal	F4 T4
R	Rechts occipitotemperoparietal	F3 T3
S	Rechts temporal	gemischt
T	Links centrotemporal	F3 C3 P4
U	Links temporal	F4 T6
V	Rechts parietal	gemischt
W	Rechts occipital	T3
X	Links centroparietooccipital	P3 T3
Y	Rechts centrotemporal	gemischt
Z	Rechts parietooccipital	T3

Tabelle 5: Der klinisch oder durch Bildgebung bekannte Fokus der Patienten, sowie die Kanäle, deren D₂-Wert in allen vier EEG-Abschnitten kleiner als auf der kontralateralen Seite ist.

Eine statistische Auswertung der vorliegenden Daten scheint bei der kleinen Fallzahl nicht sinnvoll zu sein. Ohnehin ist deutlich erkennbar, daß sich keine klinisch brauchbaren Ergebnisse zeigen, ohne vorherige Kenntnis des Fokus führt die D₂-Berechnung in 53 % der Fälle zu einer richtigen Seitenlokalisation, bei Betrachtung der nicht-gemittelten Werte in 51 %, was fast genau einer rein zufälligen Ermittlung entspricht. In 31% der Fälle ergibt sich eine genauere Lokalisation des Fokus, bei Betrachtung der Einzelwerte in 27 % der Werte (27 von 104).

Mit Vorkenntnis der Lokalisation des Fokus ergibt sich in 38 % der Fällen eine Bestätigung, bzw. bei Betrachtung der nicht-gemittelten Werte in 62 % der Ergebnisse (138 von 220).

Klinisch verwertbare Vorhersagen können also mit der beschriebenen Methode nicht gemacht werden. Mögliche Ursachen und Alternativen werden im nächsten Kapitel dargestellt.

4. Diskussion

Der Versuch durch die Berechnung der Korrelationsdimension Hinweise auf die Lokalisation des epileptischen Fokus bei unauffälligem interiktalem EEG zu finden, ergab keine eindeutigen Ergebnisse.

Die Gründe hierfür können entweder in methodischen Problemen bei der Berechnung der Korrelationsdimension liegen, in der Aussagekraft der Korrelationsdimension selbst oder in dem elektrophysiologischen Zustand des Fokus interiktal.

Diese Probleme sollen im folgenden kurz ausgeführt werden.

4.1. Diskussion der methodischen Probleme der D_2 Berechnung

Sowohl die Konstruktion des Attraktors unter Anwendung der Einbettung nach Takens als auch die Berechnung der Dimension mit dem Grassberger-Procaccia-Algorithmus aus EEG-Daten werfen Probleme auf, da sie für rauschfreie, stationäre Daten entwickelt wurden. Für die Anwendung auf EEG-Daten kommt es daher auf die optimale Wahl, der zur Berechnung nötigen Parameter an. Leider gibt es dafür bisher keine allgemeingültige Lösung. Die in diesem Zusammenhang auftretenden Probleme sollen im folgenden Teil im einzelnen diskutiert werden.

4.1.1. Rauschen und Filterung

Der erste problematische Punkt bei der Verwendung von EEG-Daten für diese Berechnungen ist, daß experimentell gewonnene Daten nie völlig rauschfrei sind. Es gibt bisher keine eindeutigen Aussagen, inwieweit genau die Ergebnisse der Methoden der nichtlinearen Mathematik bei Anwendung auf experimentell gewonnene Daten durch das auftretende Rauschen beeinflusst werden. Weißes Rauschen hat eine unendliche Dimension, durch das Vorhandensein von Rauschen in Daten, wird die berechnete Dimension erhöht (Argyris 1998). Man kann dabei eine deutliche Abhängigkeit der berechneten Dimension von dem Signal-Rausch-Verhältnis zeigen:

bei einem Signal-Rausch-Verhältnis kleiner eins, ist nur noch der Rauschanteil erkennbar. Je höher das Signal-Rausch-Verhältnis wird, um so mehr nähert sich die Dimension der des Signals ohne Rauschanteil an, wobei man laut Röschke ab einem Signal-Rausch-Verhältnis größer 10 keine Fehler durch den Rauschanteil zu erwarten hat (Röschke 1986). Der Effekt von Rauschen auf D_2 ist durch die Wahl von r oder die Anzahl der Datenpunkte nicht beeinflussbar.

Das Rauschen beeinflusst entscheidend die Bestimmung von D_2 aus dem D_2 -Plot, also der Festlegung der scaling region, die in gewissem Maße willkürlich bleibt (siehe 2.2.2). Für niedrige Radii r wird die Kurve offensichtlich vom Rauschanteil bestimmt und sollte dementsprechend nicht zur D_2 -Bestimmung herangezogen werden. Bei nicht gefilterten Daten müßte D_2 in der verrauschten Region gleich der Einbettungsdimension sein. In der Region für sehr große r muß D_2 Null sein, dazwischen sollte die scaling region liegen (Rapp 1985). Viele der Kurven haben aber dazwischen keinen ausgeprägten, über mehrere Werte reichenden linearen Bereich, was die Genauigkeit der D_2 -Bestimmung verringert. Auch Albano sieht dieses Problem (Albano 1988) und weist, was in Übereinstimmung mit den Ergebnissen der vorliegenden Arbeit steht, auf die großen Effekte einer nur kleinen Änderung der Grenzen der scaling region hin.

Wie bereits gezeigt wird in der vorliegenden Arbeit zur D_2 -Ermittlung die Steigung der Kurve in dem Bereich über dem Knick genommen, der dem Rauschpegel entspricht. Damit erhält man sicherlich eine gute Abschätzung, allerdings könnten die Ergebnisse möglicherweise durch eine vor der Berechnung durchgeführte Rauschreduktion des Datensatzes verbessert werden.

Bei einigen EEGs ergab sich das Problem, daß der Rauschanteil nicht abzugrenzen war (siehe Abb. 6 und 7), Patienten mit diesen Ergebnissen konnten nicht in die Untersuchung aufgenommen werden, weil kein D_2 -Wert festgelegt werden konnte.

Die Schwierigkeit einer Reduzierung des Rauschanteils ist, die unter dem Rauschen verdeckt liegenden Skalierungseigenschaften des Attraktors wiederzugewinnen, ohne dadurch die Signaldaten zu verfälschen (Buzug 1994, S.137). Bei der einfachsten Möglichkeit das Rauschen zu minimieren - der Filterung - besteht die Gefahr in den Bereich von Systemfrequenzen zu kommen, insbesondere für den Fall, daß Rauschen und Systemfrequenzen nahe beieinander liegen, wächst die Schwierigkeit den Rauschpegel zu unterdrücken ohne die Amplitudenverhältnisse der unterliegenden Dynamik zu verändern. Für chaotische Signale gilt erschwerend, daß man nicht voraussetzen kann, daß nur Frequenzen unterhalb einer maximalen

Frequenz auftauchen. Diese Annahme würde implizieren, daß solche Signale in einem System mit einer endlichen Anzahl harmonischer Oszillatoren gemessen wären, und das ist für chaotische Systeme bekanntlich falsch (Buzug 1994, S.140-152).

Außerdem kann bei chaotischen Datensätzen unter Umständen die Dimension des Attraktors durch die Filterung erhöht werden: Filter dämpfen nicht nur verschiedene Frequenzen des Spektrums, sondern verursachen außerdem eine Phasenverschiebung, die für eine Dimensionserhöhung verantwortlich sein kann, da sie zu einer Umverteilung der Information auf der Zeitachse führt (Baddi 1985; Baddi 1988).

Einige Autoren z.B. Babloyantz schlagen die Eigenwertzerlegung, (siehe 1.5.3) zur Rauschunterdrückung vor (Babloyantz 1989b). Bei verrauschten Signalen wird keiner der Eigenwerte Null. Diejenigen, die nur durch den festgelegten Rauschpegel verschieden von Null sind, werden Null gesetzt; dann kann man direkt mit dem neuen Einbettungsraum, mit den Vektoren der manipulierten Trajektorienmatrix weiterarbeiten. Durch die Singulärwertzerlegung kommt es nicht zur Dämpfung der Hauptfrequenz wie bei der Tiefpaßfilterung, die Qualität ist dennoch nicht wesentlich besser als die von Filtern, weil auch die Singulärwertzerlegung ein lineares Verfahren ist, die Einbettung wird verändert und der Rauschuntergrund wird nicht insgesamt abgesenkt. Die Parameter für die Singulärwertzerlegung müssen von Mal zu Mal neu gewählt und sehr genau geprüft werden, was sehr aufwendig aber notwendig ist, da bei unvorsichtiger Anwendung die Fehler vergrößert werden können.

Wir haben, wie unter 3.3 dargestellt, hauptsächlich EEG-Daten ohne Filterung jenseits des Anti-Aliasing Filters verwendet. Wir konnten auch das oben beschriebene Problem beobachten, daß sich die Dimension des EEGs durch Filterung vergrößert hat (siehe Abb. 18 - 21). Deswegen haben wir, außer bei zu starker Überlagerung des EEGs, wo ohne zusätzliche Filterung keine eindeutige Sättigung und keine Konvergenz zu sehen war (siehe Abb. 12 - 15), auf zusätzliches Filtern verzichtet, beim überwiegenden Teil der Ergebnisse ist keine wesentliche Abweichung von D_2 für zusätzlich gefilterte Daten zu erkennen (siehe 3.3, Abb. 16, 17). Das Phänomen, daß bei einigen Kanälen, die stark durch Rauschen überlagert sind D_2 niedriger wird ist unmittelbar einleuchtend und kann in gewissen Rahmen vorausgesehen werden. Ob der Dimensionsanstieg bei einigen EEG-Kanälen mit einer Phasenverschiebung zusammenhängt, und unter welchen Bedingungen dieser Anstieg auftritt, konnte nicht erklärt werden. Es zeigt aber die Gefahren bei der Anwendung von Filtern. In diesem Zusammenhang sind auch die vom Anwender nicht direkt zu beeinflussenden Filterungseffekt bei der Verstärkung und Digitalisierung zu berücksichtigen.

4.1.2. Stationarität der Signale und Anzahl der Datenpunkte

Ein weiteres methodisches Problem besteht darin, daß die D_2 -Berechnung strenggenommen nur auf stationäre Signale anwendbar ist, was man für das EEG nicht von vornherein annehmen darf. Es gibt keine definierten Kriterien, die es einem erlauben ein bestimmtes EEG-Stück als stationär anzusehen.

Zweifel an der Annahme von Stationarität hängen mit einem generellen Problem der quantitativen Beschreibung der chaotischen Struktur des EEGs zusammen, das darin besteht, daß ein System, das einen ständigen, nicht festgelegten, unbestimmten, wechselnden Input hat, nicht in dem asymptotischen Zustand ist, der für einen Attraktor charakteristisch ist (Jansen 1996).

Zu diesem Problem gibt es unterschiedliche Lösungsansätze. Einige Untersuchungen versuchen zu zeigen, daß es Stationarität für längere EEG-Abschnitte gibt (Babloyantz 1989a). Mit Hilfe einer graphischen Methode ("recurrence plot") konnte Stationarität für die Dauer von 1200 Sekunden im tiefen Schlaf, für 80 Sekunden im Wachen gezeigt werden.

Lopes da Silva zeigt dagegen, daß EEG-Abschnitte von nur ca. 10 Sekunden Dauer ohne große Fehler als stationär betrachtet werden können (Lopes da Silva 1987).

Andere Autoren verzichten auf das strenge Kriterium der Stationarität, sondern zeigen vielmehr, daß auch für nicht stationäre Systeme die Korrelationsdimension mit verwertbarer Genauigkeit berechnet werden kann, wenn der Wert für D_2 nicht größer als 10 wird (Havstad 1987).

Die dritte Möglichkeit ist eine Modifikation des Algorithmus, die keine Stationarität fordert, wie die punktweise Korrelationsdimension von Mitra. (siehe 4.1.5.)

Stützt man sich auf Arbeiten, die Stationarität für EEG-Abschnitte nachweisen, wird in diesem Zusammenhang die Auswahl der Anzahl der Datenpunkte, d.h. die Länge für eine Berechnung verwendeten EEG-Abschnittes wichtig. Das Problem der Nonstationarität wird mit kürzeren EEG-Abschnitten natürlich kleiner (Albano 1987; Albano 1988). Man kann aber auch keine beliebig geringe Anzahl von Datenpunkten verwenden, da die Anzahl der Datenpunkte abhängig von der größten zu errechnenden Dimension ist: $D_2 \approx 2 \log_{10}(N)$ (Lehnertz 1995).

Bei den von uns gewählten Parametern mit einer Anzahl von 4000 Datenpunkten, entsprechend einer EEG-Länge von 16 Sekunden (bzw. 8 Sekunden/512 Hz), dürfte sich somit maximal eine Dimension von 7,2 ergeben, andererseits würde man bei der Verwendung größerer Datenmengen - neben der deutlich ansteigenden Rechenzeit - eine noch größere Unsicherheit bezüglich der

Stationarität in Kauf nehmen. Die Wahl dieser Parameter bleibt so sicher ein Kritikpunkt, wobei wir mit dem von uns gewählten Kompromiß in ähnlichen Größenbereichen für die Parameterwahl liegen wie in vielen anderen Veröffentlichungen von D_2 -Berechnungen (Layne 1985; Babloyantz 1986; Gregson 1990; Pijn 1991; Achermann 1994c; Anokhin 1996; Meyer-Lindenberg 1996).

4.1.3. Zeitverzögerung

Eine weitere Frage, betrifft die Art der Einbettung, d.h. die Wahl der Einbettungsparameter, wobei der problematischste Parameter die Zeitverzögerung τ , bzw. die Fenstergröße $((\dim_E - 1) \cdot \tau)$; $(M-1) \cdot L$ ist. (siehe auch 2.3.1.1.)

Eine Untersuchung an einem künstlichen Signal mit theoretisch bekannter Dimension, in der verschiedene Werte für τ ausprobiert werden, zeigt, daß die Berechnung prinzipiell unabhängig von der Wahl der Zeitverzögerung ist, allerdings wird mit bestimmten Werten für τ eine größere Übereinstimmung des errechneten mit dem theoretisch erwarteten Wert erzielt und die Standardabweichung für den Mittelwert über verschiedene Einbettungsdimensionen wird bei höheren τ kleiner (Röschke 1986, S.45f).

Bei experimentell gewonnenen Daten führt ein zu kleines Fenster dazu, daß das Rauschen dominiert; bei zu großem Fenster besteht indes die Gefahr, daß nicht alle Punkte auf der gleichen Trajektorie liegen, was eine notwendige Voraussetzung für die Takens-Methode ist, dadurch kommt es in beiden Fällen dazu, daß man ein schlecht bis nicht ausgeprägtes Plateau erhält. Bei kleinen Fenstern ergibt sich dann eine zu kleine Dimensionsbestimmung D_2 , bei großen Fenstern eine zu große Dimension.

Für die Bestimmung der optimalen Fensterlänge gibt es keine eindeutige Methode.

Röschke prüft die Möglichkeit einer optimalen Wahl dieses Parameters, indem er D_2 von tiefpaßgefiltertem Rauschen für verschiedene τ berechnet. Dabei nimmt für die verschiedenen Einbettungsdimensionen mit größer werdender Zeitverschiebung die Dimension zunächst stetig zu, um schließlich ab einer bestimmten Zeitverschiebung (deren Wert bei größeren Einbettungsdimensionen größer ist) keinen Zuwachs mehr zu erfahren. Bei einer bestimmten Zeitverschiebung wird bei allen untersuchten Einbettungsdimensionen der maximale Wert für D_2

erreicht. Der Wert dieser Zeitverschiebung stimmt ungefähr mit der ersten Nullstelle der Autokorrelation überein (Röschke 1986, S.58ff).

Diese oder ähnliche Methoden, bei denen das erste Minimum - oder in leichter Abwandlung die erste Nullstelle bzw. der erste Abfall auf $1/e$ - der Autokorrelation verwendet werden, sind die am weitesten verbreiteten, siehe (Babloyantz 1987; Röschke 1989; Skinner 1989; Lopes da Silva 1990; Denton 1991; Lutzenberger 1992a; Röschke 1992a; Pritchard 1992b; Röschke 1992b; Röschke 1993; Lehnertz 1995; Fell 1996; Kim 1996). Eine Reihe von Autoren (Holzfuß 1985; Layne 1985; Mayer-Kress 1987; Mayer-Kress 1988; Kim 1996) verwendet in Abwandlung davon, das erste Minimum einer etwas aufwendigere Größe (mutual information, Synentropie - gegenseitige Information), mit deren Hilfe beschrieben wird, wieviel Information über die weitere Entwicklung der Zeitserie in vorausgehenden Daten enthalten ist. Es wurde gezeigt (Graf 1989), daß man praktisch fast gleiche Ergebnisse erhält, und somit der einfacher zu berechnenden Autokorrelation der Vorzug gegeben werden kann.

In Anlehnung daran wird auch in dieser Arbeit die Autokorrelation zur Berechnung der Fenstergröße eingesetzt. Es wurde der Mittelwert der ersten Minima aller Kanäle eines EEGs verwendet, weil sich sonst Unterschiede von D_2 allein durch große Abweichungen des verwendeten Wertes ergeben. Dabei ist nicht klar, inwieweit sich der verwendete Mittelwert unterschiedlich auf die berechneten Dimensionen der einzelnen Kanäle auswirkt.

Albano nimmt an, daß auch der größte Lyapunov-Exponent, der u.a. von der exponentiellen Divergenz des Attraktors abhängt, einen Hinweis darauf geben kann, wie groß das Fenster optimalerweise sein sollte (Albano 1988). Dabei gilt: je kleiner der größte Lyapunov-Exponent ist, um so größer kann das Fenster sein, weil das Signal dann weniger schnell dekorreliert.

Letztendlich läßt sich, wie auch die Auswertung aller zu dieser Frage herangezogenen Arbeiten zeigt, keine wirklich befriedigende Lösung für dieses Problem finden. Es bleibt bei der Wahl des Parameters bleibt eine gewisse Unsicherheit: eine einzige "richtige" Methode gibt es nicht.

4.1.4. Einbettungsdimension

Ein weiteres Problem, das bei der Rekonstruktion des Attraktors auftaucht, ist die Forderung, daß die Einbettungsdimension $\dim_E = 2n+1$ sein muß (siehe Kap. 2.3.1.2.). Dabei besteht das Problem, daß die Dimension des Originalattraktors (n) vorher nicht bekannt ist.

Es gibt die Möglichkeit einer Abschätzung der Dimension des Unterraumes, der die eingebettete Mannigfaltigkeit enthält, über die Singulärwertzerlegung, die eine Abschätzung für die minimal ausreichende Einbettungsdimension liefern soll, beschrieben bei Buzug, der sich dabei auch auf Broomhead bezieht (Broomhead 1986). Dieses Verfahren wird in der Literatur kontrovers beurteilt. (Broomhead verteidigt es, während Buzug es negativ beurteilt (Buzug 1994, S.75-77)). Man kann jedoch davon ausgehen, daß die Abschätzung der Einbettungsdimension nach den zu erwartenden Werten ausreichend genau ist, außerdem ist es unproblematisch bei grenzwertig hohen D_2 -Werten eine Kontrollberechnung mit einer höheren Einbettungsdimension durchzuführen, wie es auch in der vorliegenden Arbeit gemacht wurde.

4.1.5. Modifikationen der Dimensionsberechnung

Albano und Theiler weisen daraufhin, daß es notwendig sein kann, sehr nahe beieinanderliegende Punkte mit $d(v(i), V(j)) < K$ nicht mitzuzählen. bzw. nicht nur die Diagonalelemente $i = j$, sondern alle Punkte um den Referenzpunkt auszuschließen, die eine starke zeitliche Korrelation mit diesem besitzen (Theiler 1986; Albano 1988). Sonst bestehe die Gefahr, daß bei schnell abgetasteten Signalen D_2 zu klein abgeschätzt werde, da die Dimension der Trajektorie selbst zu stark gewichtet wird, was insbesondere bei kleineren Datenmengen geschehen kann (Buzug 1994, S.57).

In dieser Arbeit zählen alle Punkte außer den Diagonalelementen. Nachdem die Abtastfrequenzen mit 256 bzw. 512 Hz aber ohnehin im Vergleich langsam sind, ist kein wesentlicher Fehler zu erwarten. So liegen für die drei EEGs, die mit einer Abtastfrequenz von 512 Hz digitalisiert sind, die D_2 -Werte auch nicht auffällig niedriger als bei den übrigen mit 256 Hz digitalisierten EEGs.

Eine weit verbreitete Abwandlung der Korrelationsdimension ist die von Skinner, entwickelte punktweise Korrelationsdimension PD_2 (siehe auch 1.5.3), bei deren Berechnung die Stationarität des Signals nicht vorausgesetzt werden muß (Skinner 1994a). Der Unterschied zur von uns verwendeten Korrelationsdimension ist, daß man bei den Berechnungen von einem Referenzpunkt ausgeht. Für stationäre Signale konvergieren die Ergebnisse zu D_2 (Mitra 1992), so daß diese Dimensionsbestimmung besonders dann sinnvoll ist, wenn mit schnellen

Zustandsänderungen gerechnet werden muß oder wenn diese speziell erfaßt werden sollen, eine Mittelung über alle Referenzpunkte also nicht wünschenswert ist.

Abgesehen davon, daß Stationarität nicht vorausgesetzt werden muß, wurden auch Vorteile bei einer genaueren Abschätzung der scaling region gefunden (Graf 1989; Molnar 1991; Molnar 1992; Skinner 1992).

Bei der Durchführung einer Fehlerrechnung findet Holzfuß (Holzfuß 1985) für die PD_2 eine geringere Standardabweichung als für D_2 .

Die in diesem Abschnitt ausgeführten methodischen Probleme zeigen, daß die Dimension nur abgeschätzt werden kann, wie auch schon Layne als Ergebnis seiner Arbeit zusammenfasst (Layne 1985). Auch Babloyantz weist deutlich auf die Gefahren hin, die durch unkritische Anwendung der Methoden der nichtlinearen Dynamik entstehen, ein Hinweis, der sich insbesondere auf die Bestimmung der absoluten Dimensionswerte bezieht (Babloyantz 1989a).

Daher beschränkt sich die vorliegende Untersuchung auf einen Vergleich der D_2 -Werte, der sich auf verschiedene Kanäle eines EEG eines Patienten bezieht, um zumindest die Fragen, die sich bei Rückschlüssen aus exakten, absoluten Werten ergeben, außen vor lassen zu können.

Es ist allerdings zu bedenken, daß wir auf eine ausführliche Fehlerrechnung verzichtet haben. Wie Holzfuß zeigt, ist eine korrekte Fehlerrechnung sehr aufwendig (Holzfuß 1985). Bei allen Methoden der Dimensionsberechnung können durch die in ihnen enthaltenen Mittelungen relativ große Fehler entstehen, die durchaus die Vergleichsmöglichkeiten der Ergebnisse massiv einschränken könnten.

4.2. Bewertung der Aussagekraft von D_2

4.2.1 Variabilität der Werte

Betrachtet man die D_2 -Werte von gesunden und pathologischen EEGs in der Literatur, sieht man, daß sie in der gleichen Größenordnung liegen, wie in dieser Arbeit, wo sie im Bereich von 4 - 8,4 lagen. Auch die große Variabilität der Werte bei unterschiedlichen Patienten, genauso wie beim zeitlichen Verlauf innerhalb eines EEGs (siehe Abb. 23) oder bezüglich der verschiedenen Kanäle, ist in der Literatur wiederzufinden.

Der Größenbereich für die Dimensionsberechnung eines occipitalen EEG-Kanals bei geschlossenen Augen mit Vorhandensein eines α -Rhythmus liegt bei 4,0 - 9,6 (Layne 1985; Babloyantz 1987; Desthene 1988; Röschke 1989; Gregson 1990; Pritchard 1994b). Dabei sehen viele Autoren größere Fluktuationen in kurzer Zeit, z.B. Röschke, der eine im Bereich zwischen 6 und 7 schwankende Dimension im Verlaufe einer EEG-Ableitung (α -Rhythmus) findet (Röschke 1989), ähnlich wie bei Basar, der für α -EEGs D_2 -Werte zwischen 5,5 und 7,8 berechnet (Basar 1989).

Zu bedenken ist auch, daß man durch die D_2 -Berechnung aus kurzen EEG-Stücken Momentaufnahmen erhält und so möglicherweise kurzfristige Dimensionsschwankungen überbewertet.

In dieser Arbeit wurden diese Schwankungen durch Mittelung über vier EEG-Abschnitte zum Teil ausgeglichen. Die teilweise stark differierenden Einzelergebnisse für einen Kanal eines EEGs zeigen deutlich das Ausmaß dieses Problems. (siehe Kap. 3.4., Abb. 22)

Anschaulich wird dieses Problem auch, wenn man das EEG einer ganzen Nacht analysiert (Achermann 1994a). Es werden EEG-Abschnitte von einer Minute Dauer verwendet, wobei nur Stücke ausgewählt werden, die eindeutig einem Schlafstadium zuzuordnen sind. Innerhalb eines Schlafstadiums wurden deutliche Schwankungen beobachtet und erst nach einer statistischen Analyse der Einzelwerte konnten signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Stadien nachgewiesen werden. Das deutet nochmals daraufhin, daß die Betrachtung einzelner D_2 -Werte kurzer EEG-Stücke nur begrenzte Aussagen erlaubt.

Andererseits steckt möglicherweise in diesen Schwankungen wichtige Informationen, die durch die Mittelung verloren geht. (siehe 4.3.)

Viele andere Autoren beschreiben dennoch Attraktoren für bestimmte Funktionszustände des Gehirns. So fallen nach Babloyantz die D_2 -Werte für folgende Zustände in der angegebenen Reihenfolge ab: Wachzustand mit offenen Augen, REM-Schlaf, Wachsein mit geschlossenen Augen, Schlafstadium zwei und vier (Babloyantz 1988b). Doyon interpretiert dies als Hierarchie seltsamer Attraktoren entsprechend der Hierarchie der Vigilanz/Bewußtseinszustände (Doyon 1992). Diese Interpretation, daß bestimmten Funktionszustände bestimmte Attraktoren zugeordnet werden können, ist zwar verlockend, scheint aber angesichts der großen Variabilität der Dimensionswerte, die in anderen Studien gezeigt wurde, durch die genannten Untersuchungen, in denen soweit ersichtlich nur jeweils ein EEG-Abschnitt analysiert wurde, nicht bewiesen.

4.2.2. Räumliche Verteilungsmuster und Entwicklung

Aus tierexperimentellen Untersuchungen mit intracraniellen Elektroden weiß man, daß sich die höchsten Dimensionen für die Ableitungen vom Kortex ergeben (Röschke 1988; Röschke 1989; Basar 1990a). Über die Dimensionsverteilung am Kortex gibt es kaum ausführliche Untersuchungen, meist werden lediglich wenige Kanäle betrachtet, bei Basar (Basar 1989) findet sich kein wesentlicher Unterschied zwischen den D_2 -Werten occipital, central und parietal.

Dagegen sind öfter unterschiedliche D_2 -Veränderung bei verschiedenen mentalen Aufgaben in unterschiedlichen Regionen untersucht worden, z.B. ist der größte Anstieg von D_2 bei Imagination frontal zu finden (Layne 1985; Röschke 1986, S.103; Röschke 1989; Röschke 1992b; Aftanas 1994).

Einige Gesetzmäßigkeiten stellen sich deutlich in der Entwicklung dar. So ist bei kleinen Kindern die Dimensionsverteilung nicht differenziert, im Laufe der Zeit nehmen die Dimensionen der frontalen und centralen Kanäle jedoch stärker zu, so daß sich occipital später eine deutlich niedrigere Dimension als für die übrigen Hirnregionen ergibt (Anokhin 1996; Meyer-Lindenberg 1996).

Auch in dieser Untersuchung ist bei den über alle Kinder gemittelten Werten die Dimension occipital (5,602) am niedrigsten. Für die anderen Hirnregionen finden sich keine Unterschiede (Frontal (F 3) 5,963, central (C 3) 5,987, temporal (T5) 5,902)

Bisher wurden nur wenige Untersuchungen mit Hilfe der nonlinearen Dynamik an EEGs von Kindern durchgeführt. Matousek etwa stützt sich in seiner Untersuchung auf ein Patientenkollektiv von Personen im Alter von 1,5 bis 61 Jahren (Matousek 1995), fand aber keine signifikanten Unterschiede der D_2 -Werte, allerdings hatte er auch insgesamt nur 14 Versuchspersonen. Es existieren zwei Studien die über einen Anstieg der Dimension mit zunehmendem Alter berichten. Anokhin findet einen Anstieg der D_2 -Werte im Vergleich von 7 - 8-jährigen und 13 - 14-jährigen Kindern und erwachsenen Männer im Alter von 20-61, wobei der Anstieg in der Kindheit hauptsächlich frontal und central zu sehen ist, während er vom 14. Lebensjahr bis ins Erwachsenenalter gleichmäßig für alle Hirnregionen ist (Anokhin 1996). Meyer-Lindenberg beschreibt einen stetigen Dimensionsanstieg vom Neugeborenenalter, zu Kindern unter einem Jahr, zu Kindern über einem Jahr und zu Erwachsenen über allen Regionen (Meyer-Lindenberg 1996). Eine größere Studie über die Entwicklung von D_2 mit zunehmenden Alter wäre sicherlich notwendig.

4.2.3. Beeinflussung von D_2 durch verschiedene Funktionszustände des Gehirns

Die Untersuchungen mit Hilfe von D_2 wurden unter den unterschiedlichsten Problem- und Fragestellungen vorgenommen. Viele Autoren meinen, eine Veränderung von D_2 unter verschiedenen Bedingungen nachweisen zu können, auch für so schwer zu kontrollierende Einflüsse wie z.B. Müdigkeit (Matousek 1995), Konzentration auf eine mentale Aufgabe (Rapp 1989; Basar 1990a; Birbaumer 1992; Gregson 1992; Lutzenberger 1992a), Imagination (Gregson 1990; Lutzenberger 1992b; Schupp 1994), emotionale Einflüsse (Besthorn 1989). Insbesondere wird es kompliziert dadurch, daß diese Vorgänge nicht für alle Menschen gleichartig geschehen, so konnte z.B. von Lutzenberger ein geringerer Anstieg bei Konzentration bei Probanden mit höherem IQ dargestellt werden (Lutzenberger 1992a), der Effekt von Müdigkeit auf D_2 ist laut Matousek bei Kindern weniger ausgeprägt als bei Erwachsenen.

Bei den vielen einzelnen speziellen Fragestellungen, fehlt eine systematischere Untersuchung als Basis, die an ausreichend großen Fallzahlen Untersuchungen zur räumlichen Gliederung, Altersentwicklung, gut definierbaren Situationen wie Wahrnehmung, darstellt.

Daher ist es schwierig, standardisierte Ableitbedingungen für das EEG aufzustellen und einzuhalten, letzteres insbesondere bei Kindern. D_2 ist möglicherweise für einige Funktionsänderungen des Gehirns sehr empfindlich, scheint aber extrem unspezifisch zu sein, so daß es sehr schwierig wird, aus D_2 konkrete Aussagen abzuleiten, vor allem dann wenn diese klinische Relevanz haben sollen.

Neben dem Mißtrauen gegenüber der Wertigkeit absoluter D_2 -Werte, resultierend aus den im ersten Teil dieses Kapitels dargestellten methodischen Problemen, ergeben sich somit weitere Einschränkungen, die bei der Interpretation von D_2 -Werten berücksichtigt werden müssen.

Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit kann sinnvollerweise nur um Vergleich der gleichen Kanäle der rechten und linken Hemisphäre betrachtet werden. Die D_2 -Werte weisen für unterschiedliche Hirnregionen nämlich wie oben beschrieben ohne pathologische Veränderungen ein räumliches Verteilungsmuster auf.

Außerdem ist auch bei Vergleichen innerhalb eines EEGs bzw. Verlauf bei einem Patienten unter gleichen Ableit- und Untersuchungsbedingungen, zu bedenken ob der gleiche Funktionszustand des Gehirns besteht, z.B. ob der Patient gleich wach, gleich entspannt ist.

4.3. Aussagen über das interiktale EEG mit chaostheoretischen Ansätzen

Im Gegensatz zu den Ergebnissen dieser Arbeit konnte in anderen Untersuchungen, die mit Methoden der nonlinearen Dynamik interiktale EEGs untersuchten, fokale Veränderungen gefunden werden. Diese aussagekräftigeren Ergebnisse sind wohl nicht auf methodische Unterschiede der durchgeführten Berechnungen, sondern eher auf das zugrundeliegenden Datenmaterial, d.h. die anderen Ableitbedingungen der EEGs zurückzuführen. Die Auswirkungen dieser Unterschiede sollen unter Berücksichtigung der Kenntnisse der Pathophysiologie epileptischer Veränderungen im folgenden kurz dargestellt werden.

Die Voraussetzung dafür im interiktalen EEG unabhängig von sichtbaren epilepsietypischen Veränderungen Abweichungen der Komplexität zu finden, ist eine dauerhafte Funktionsänderung in betroffenem Areal. Ein Problem dabei könnte eine sehr begrenzte räumliche Ausdehnung der dauerhaften Störung sein. In Arbeiten zur Entstehung epileptischer Aktivität werden primäre epileptogene Neurone angenommen, die z.B. aufgrund von Membranfunktionsstörungen, plötzliche Depolarisationen, sogenannte paroxysmal depolarisation shifts (PDS) zeigen. Die im epileptischen Fokus vorhandenen primär epileptogenen Neurone machen jedoch nur einen kleineren Teil der Neurone im Fokus aus. Daneben spielen sogenannte Typ II-Neurone eine Rolle, bei denen es durch synaptische Erregung zu paroxysmal depolarisation shifts kommen kann. Erst die synchrone Aktivität einer größeren Anzahl von Neuronen unter Einbeziehung der Typ II-Neurone führt zum Auftreten eines interiktal sichtbaren Spike (Binnie 1999). Eine dauerhafte Funktionsstörung wäre also nur bei relativ wenigen Neuronen, möglicherweise sehr eng begrenzt auf den Kern des Fokus vorhanden. Dadurch käme natürlich der sehr nahen und exakten Elektrodenplatzierung eine ausschlaggebende Bedeutung zu, d.h. die Verwendung von intracraniellen Elektroden möglichst bei bekanntem Fokus wäre Voraussetzung für positive Ergebnisse. Diese Voraussetzungen sind in der Arbeit von Lehnertz an Patienten mit einseitiger Temporallappenepilepsie präoperativ interiktal, iktal, prä- und postiktal gegeben. Er verwendet intracranielle Ableitelektroden, die im epileptischen Fokus, in dessen Umgebung und kontralateral zum Fokus platziert waren. Auf diese Weise fand er eine graduelle Abnahme der D_2 -Änderungen mit steigendem Abstand vom Fokus, besonders interiktal stellte sich eine deutliche räumliche Begrenzung der Komplexitätsveränderungen dar, während sich iktal rasch eine Ausbreitung auf eine größere Region zeigt. Widman, der ebenfalls intracranielle, genau platzierte Elektroden verwendet, stellt diese räumlich Verteilung von

interiktalen nonlinearen Veränderungen graphisch dar und verdeutlicht damit anschaulich die enge räumliche Ausdehnung, eine insbesondere für die Epilepsiechirurgie wichtige Aussage (Widman 2000). Bei den von uns verwendeten Skalp-Elektroden wird dagegen eine sehr viel größere Kortex-Region pro Elektrode abgeleitet. Mindestens 6 cm^2 synchronisierte Aktivität sind notwendig, damit epilepsietypische Potentiale im EEG sichtbar werden (Cooper 1965), so daß kleine fokale Veränderungen keinen erkennbaren Einfluss auf die Komplexität des abgeleiteten EEG-Signals haben können.

Die oben genannte Arbeit von Lehnertz weist auch auf ein anderes möglicherweise noch bedeutsameres Problem hin. Es findet sich nicht nur eine begrenzte räumliche Verteilung der Komplexitätsveränderungen, sondern auch ein Zusammenhang der Veränderungen mit dem zeitlichen Ablauf in Abhängigkeit vom Auftreten von Anfällen (Lehnertz 1995).

Aus der traditionellen EEG-Analyse weiß man, daß der Nachweis von interiktalen epilepsietypischen Veränderung mit größerer Nähe zum Anfall deutlich zunimmt (Sundaram 1999). Aber auch unabhängig davon, ob epilepsietypische Potentiale im ECoG sichtbar werden oder nicht, fand Lehnertz in mehreren Arbeiten (Lehnertz 1995; Lehnertz 1999) nicht nur wie zu erwarten die niedrigsten Dimensionen während der Anfälle, sondern auch in der präiktalen und interiktalen Phase zeigten sich deutlich vermehrt vorübergehende D_2 -Abfälle, die auf der dem Fokus kontralateralen Seite in signifikant geringerem Ausmaß zu beobachten waren. Lehnertz führt in diesen Arbeiten zur Datenreduktion den Begriff "neuronal complexity loss" L^* , das Integral über die D_2 -Abfälle gegenüber einer festgelegten oberen Grenze ein. L^* war signifikant höher in größerer Nähe zum Anfall. Auf diesen Ergebnissen basierende Untersuchungen zeigen, daß man dieses Phänomen der zunehmenden D_2 -Abfälle in Anfallsnähe ausnutzen kann, um Anfälle vorherzusagen (Lehnertz 1999; Widman 1999). Elger beispielsweise findet bereits bis zu 25 Minuten vor Anfallsbeginn Hinweise, daß eine Veränderung hin zu einem niedrigerdimensionalen Zustand entsteht (Elger 1998).

Die Arbeit von Lehnertz mit größerem L^* präiktal zeigen keine konstante D_2 -Änderung, sondern nur vermehrte D_2 -Abfälle. Abweichend von einer vermuteten fixierten Änderung der Komplexität der Aktivität im Fokus, könnte man dies eher als größere Instabilität des Attraktors oder größere Nähe zu einer Bifurkation in diesem Bereich interpretieren. Eine einfache Annahme von wenigen beständigen Zuständen der Gehirnaktivität läßt sich nicht mit den Ergebnissen der nonlinearen Untersuchung in Einklang bringen. Die schnellen Änderungen des Zustandes der Gehirnaktivität, wie sie auch beim Einsetzen eines Anfalles ganz massiv auftritt, können als Hinweis auf die chaotische Grundstruktur der Gehirnaktivität gesehen werden. Für chaotische

Systeme sind schnelle und starke Zustandsänderungen an Bifurkationen typisch, während sie für zufällige Systeme nur schwer vorstellbar sind (Skarda 1987). Der Beginn eines Anfalls könnte einem Sprung vom "Normalzustand" zur epileptischen Aktivität entsprechen, ausgehend von einem Funktionszustand, der näher an einer Bifurkation liegt, als der des gesunden Cortex. Der normale Funktionszustand des epileptischen Fokus wäre instabiler, chaostheoretisch gesprochen näher an einer Bifurkation, eine schnelle Funktionsänderung, d.h. ein Sprung zu einem anderen sehr viel niedriger-dimensionalen Attraktor könnte leichter stattfinden (Lopes da Silva 1994). Das Modell einer einfachen Bifurkation ist allerdings wie bei Pijn beschrieben nicht ausreichend, die beim Einsetzen eines Anfalles auftretenden Abläufe darzustellen (Pijn 1997).

Für die Beschreibung des interiktalen EEGs ergibt sich aus der Wichtigkeit des zeitlichen Ablaufs von D_2 , daß die oben erläuterte punktweise Dimension, möglicherweise Vorteile gegenüber der klassischen Dimensionsbestimmung nach Grassberger und Procaccia bietet. Außerdem benötigt man selbstverständlich deutlich mehr Berechnungen als in unserer Arbeit durchgeführt wurden, auch eine Mittelung der Werte schränkt die Aussagekraft weiter ein.

Ein weiterer zu berücksichtigender Aspekt ergibt sich aus einer Arbeit von Widmann. Er findet nicht nur Hinweise, die im EEG einen präiktalen Zustand identifizieren können, sondern er weist mit in vitro durchgeführten intrazellulären Ableitungen der Aktivität einzelner Neurone einen D_2 -Abfall dieser Aktivität unmittelbar vor dem Auftreten eines PDS nach. Ob dieses Phänomen nachweisbar ist, hängt allerdings davon ab, mit welcher Methode die epileptische Aktivität provoziert wird. Er kann also bei einigen Modellen (z. B. bei Provokation durch Penicillin und Xanthin, die zur Beeinflussung von GABA-vermittelten inhibitorischen Prozessen bzw. zur Beeinflussung der transmembranösen Calciumströme führt) einen veränderten Funktionszustand der Neurone bereits vor dem Auftreten von interiktalen epilepsietypischen Veränderungen unter dem experimentell herbeigeführten epileptogenen Einfluß nachweisen. Bei anderen Methoden (einer erniedrigten Magnesium-Konzentration, mit Auswirkung auf die Calcium-Kanäle und der Provokation durch Veratridine, das die Natrium-Kanäle beeinflusst) führt der epileptogene Einfluß selbst nicht zu einer Änderung der Komplexität, sondern der D_2 -Abfall tritt erst mit dem Einsetzen der epileptischen Aktivität, dem PDS auf (Widmann 1999). Unabhängig davon wie gut die Übereinstimmung der Modelle mit der Pathophysiologie epileptischer Anfälle ist, sind bei fokalen Epilepsien sicherlich verschiedene Ursachen bei den unterschiedlichen Epilepsieformen beteiligt. Diese Arbeit von Widmann würde einen Hinweis darauf geben, daß der Nachweis interiktaler Veränderungen der Komplexität und auch die daraus abgeleitete Vorhersagbarkeit von Anfällen, von den der Epilepsie

zugrundeliegenden Pathomechanismen abhängig, also nicht bei allen Epilepsien gleichartig möglich sein könnte.

Aus dem Vergleich mit anderen Arbeiten die sich mit Methoden der nichtlinearen Dynamik mit interiktalen EEGs beschäftigen lassen sich also folgende Schlüsse ziehen: die Lokalisation eines epileptischen Fokus aus einem interiktalen Skalp-EEG scheint also nur bei einer ausreichend großen Ausdehnung des Fokus möglich, andernfalls ist die Verwendung intracranieller Elektroden notwendig, mit diesen kann man dann allerdings interiktal sehr gute Aussagen über die räumliche Ausdehnung machen. Zudem sind zahlreiche Berechnungen, die den zeitlichen Ablauf von D_2 darstellen wichtig, und die Wahrscheinlichkeit Veränderungen der Komplexität nachzuweisen steigt mit der Nähe der Ableitung zu einem Anfallsgeschehen. Ob unterschiedliche Abläufe der Komplexitätsänderungen bei verschiedenen Epilepsien bestehen, und sich daraus Rückschlüsse auf die unterschiedlichen zugrundeliegenden Pathologien machen lassen, würde sicherlich noch weiterer Untersuchungen bedürfen.

Ergänzend sei erwähnt, daß eine weitere Möglichkeit des Einsatzes nonlinearer Dynamik in der Epileptologie die Analyse atypischer Anfallsmuster wäre, die im EEG visuell nicht immer eindeutig identifizierbar sind, aber vermutlich auch zu D_2 -Abfällen führen.

4.4 Mögliche Anwendungen der Dimensionsbestimmung aus EEG-Daten

Zwar kann mit der D_2 -Berechnung weder zweifelsfrei das Vorhandensein eines chaotischen Attraktors nachgewiesen werden, noch können aus absoluten D_2 -Werten Rückschlüsse auf den entsprechenden Funktionszustand des Gehirns gezogen werden, die besondere Bedeutung von D_2 besteht aber darin, daß es sich mit verschiedenen physiologischen und pathologischen Funktionszuständen des Gehirns ändert. Diese Änderungen stehen nicht nur mit Veränderungen des Frequenzspektrums oder der Amplitudenverteilungen im EEG in Relation, sondern machen eine zusätzliche Aussage über die Komplexität des Signals. Welche Folgerungen man daraus für das Verstehen der Funktionszustände ableiten kann und welche klinischen Einsatzmöglichkeiten sich damit bieten, ist sicherlich noch nicht erschöpfend geklärt und es bleiben noch interessante Fragestellungen in diesem Zusammenhang.

Chaotische Systeme ermöglichen große Resonanz, das bedeutet für das Gehirn, daß es auf externen Input extrem vielfältige Antwortmöglichkeiten hat, so daß es die Möglichkeit in sich trägt sich auf eine nicht vorhersehbare Umgebung immer neu einzustellen (Mptsos 1989).

Ein von diesen Überlegungen ausgehender Ansatz kann für das Verständnis der neurophysiologischen Abläufe im Gehirn sinnvolle Anregungen geben, was z.B. auch Untersuchungen an Schizophrenen zeigen könnten, wo durch D_2 differenzierte Aussagen über alterierte Funktionsprozesse im Gehirn gemacht werden können (Lutzenberger 1995b), was Hoffnung darauf gibt, mit dieser Methode Aufschlüsse über Gehirnarbeitsweise einerseits und psychiatrische Krankheiten andererseits zu erhalten.

Auch werden zum Beispiel Netzwerktheorien zur Funktionsweise des Gehirns von Lutzenberger gestützt, der dabei die Dimension des EEGs mit der Anzahl der im Kortex bestehenden unabhängig voneinander oszillierenden Netzwerken korreliert (Lutzenberger 1995a).

Nachdem sich eine Entwicklung der Dimension und insbesondere der Dimensionsverteilung in Laufe der Entwicklung abzeichnen scheint, könnten Auffälligkeiten der Dimensionsentwicklung frühzeitige Hinweise auf spezifische Entwicklungsstörungen sein.

Diese Methode bedürfte sicher noch Verbesserung in einigen kritischen Punkten. Sie wird dennoch für die in dieser Arbeit untersuchte Fragestellung kaum ein in der Pädiatrie klinisch

verwendbares diagnostisches Hilfsmittel werden. In anderer Hinsicht können aber mit den nichtlinearen Methoden der EEG-Analyse Aussagen über EEG und Gehirnfunktion gemacht werden, die mit anderen Mitteln unerkant bleiben.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde anhand von 26 EEGs von Kindern mit fokaler Epilepsie untersucht, ob man aus interiktalen EEG-Ableitungen, die bei visueller Auswertung keinen Herdbefund erkennen ließen, mit Hilfe der Berechnung der Korrelationsdimension D_2 Rückschlüsse auf die Lokalisation des Fokus ziehen kann.

Die Ergebnisse dieser Berechnungen ließen keine eindeutige Aussage bezüglich einer möglichen Lokalisation eines Fokus zu. Dabei bestehen einerseits methodische Probleme, die die Aussagekraft der Berechnung einschränken. Andererseits ist vorstellbar, daß in dem Gebiet des Fokus keine konstante Veränderung der Komplexität des EEG-Signals vorhanden ist, sondern daß nur ein instabilerer Zustand mit einer höheren Wahrscheinlichkeit für einen Übergang zu einer Aktivität mit verminderter Komplexität (der Situation des Anfalls bzw. epilepsietypischer Entladungen entsprechend) besteht.

6. Literaturverzeichnis

- Achermann, P. (1994a). *Estimation of the correlation dimension of all-night sleep EEG data with a personal super computer*. Fractals in Medicine and Biology. Nonnenmacher, Losa and Weibel. Basel, Birkhäuser: 283-290.
- Achermann, P. et al. (1994b). "Correlation dimension of the human sleep electroencephalogram: cyclic changes in the course of the night." European journal of neuroscience **6**(3): 497-450.
- Achermann, P. et al. (1994c). "All-night sleep EEG and artificial stochastic control signals have similar correlation dimensions." Electroencephalography and clinical neurophysiology **90**(5): 384-387.
- Adey, R. (1972). "Organization of the brain tissue: is the brain a noisy process?" The international journal of neuroscience **3**: 271-284.
- Aftanas, L. et al. (1994). "Dimensional analysis of human EEG during experimental affective experience." International journal of psychophysiology **18**(1): 67-70.
- Aicardi, J. (1996). *Epilepsy in children*. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers.
- Albano, A. et al. (1986). *Lasers and brains: complex systems with low-dimensional attractors*. Dimension and Entropies in Chaotic Systems. G. Mayer-Kress. Berlin Heidelberg NewYork Tokyo, Springer: 231-252.
- Albano, A. et al. (1987). *Data requirements for reliable estimation of correlation dimension*. Chaotic biological systems. A. Holden. NewYork, Pergamon Press.
- Albano, A. et al. (1988). "Singular-value decomposition and the Grassberger-Procaccia algorithm." Physical review A **38**(6): 3017-3026.
- Anokhin, A. et al. (1996). "Age increases brain complexity." Electroencephalography and clinical neurophysiology **99**: 63-68.
- Argyris, J. (1998). "The influence of noise on the correlation dimension of chaotic attractors." Chaos Solitons Fractals **9**(3): 343-361.
- Babloyantz, A. (1985b). *Strange attractors in the dynamics of brain activity*. Complex Systems - Operational Approaches in Neurobiology, Physics and Computers. H. Haken. Berlin Heidelberg NewYork Tokyo, Springer. **31**: 116-122.

- Babloyantz, A. (1988a). *Chaotic Dynamics in Brain Activity*. Dynamics of Sensory and Cognitive Processing by the Brain. E. Basar. Berlin Heidelberg, Springer. **1**: 196-202.
- Babloyantz, A. (1989a). *Some remarks on nonlinear data analysis of physiological time series*. Measures of Complexity and Chaos. N. Abraham. NeYork.
- Babloyantz, A. (1989b). *Estimation of correlation dimensions from single and multichannel recordings - a critical view*. Brain dynamics. E. B. Basar, TH. Berlin Heidelberg, Springer. **2**: 122-130.
- Babloyantz, A. et al. (1985a). "Evidence of chaotic dynamics of brain activity during the sleep cycle." Physics letters A **3**: 152-156.
- Babloyantz, A. et al. (1986). "Low-dimensional chaos in an instance of epilepsy." Proceedings of National Academy of Sciences USA **83**: 3513-3517.
- Babloyantz, A. et al. (1987). *Strange attractors in the human cortex*. Temporal disorder in human oscillatory systems. L. a. d. H. Rensing, U; Mackey, MC, Springer. **36**: 48-56.
- Babloyantz, A. et al. (1988b). *The Creutzfeld-Jakob disease in the hierarchy of chaotic attractors*. From chemical to biological organization. M. M. Markus, S; Nicolis, G. Berlin Heidelberg NewYork, Springer. **39**.
- Baddi, R. (1985). *On the fractal dimension of filtered chaotic signals*. Dimension and entropies in chaotic systems. G. Mayer-Kress. Berlin Heidelberg NewYork Tokyo, Springer.
- Baddi, R. et al. (1988). "Dimension increase in filtered chaotic signals." Physical review letter **60**: 979-982.
- Basar, E. (1980). *EEG-Brain dynamics. Relation between EEG and brain evoked potentials*. Amsterdam, Elsevier/North Holland.
- Basar, E. (1990b). *Chaotic Dynamics and Resonance Phenomena in Brain Function: Progress, Perspectives, and Thoughts*. Chaos in brain function. E. Basar. Berlin.
- Basar, E. et al. (1990a). *Strange attractor EEG as sign of cognitive function*. Machinery of the mind. M. V.-S. John; Harmony; Prichep; Valdes-Sosa, P. Boston.
- Basar, E. et al. (1988). *Do coherent patterns of the strange attractor EEG reflect sensory-cognitive states of the brain?* From chemical to biological organization. M. M. Markus, S; Nicolis, G. Berlin Heidelberg NewYork, Springer. **39**.
- Basar, E. et al. (1989). *Chaos- and alpha-preparation in brain function*. Models of brain function. R. Cotteril. Cambridge: 365-395.
- Besthorn, C. (1989). "Fractal dimensions of emotionally influenced EEG." Journal of psychophysiology **35**: 312-313.

- Binnie, C. et al. (1999). "*Modern electroencephalography: its role in epilepsy management.*" Clinical Neurophysiology **110**: 1671-1697.
- Birbaumer, N. et al. (1992). "*Non-linear EEG dynamics and mental imagery.*" Psychophysiology **29**: 19.
- Brett, E., Ed. (1991). *Paediatric Neurology*. Edinburgh London Melbourne New York, Churchill Livingstone.
- Broomhead, D. et al. (1986). "*Extracting qualitative dynamics from experimental data.*" Physica D **20**: 217-236.
- Buzug, T. (1994). *Analyse chaotischer Systeme*. Mannheim Leipzig Wien Zürich, BI-Wissenschaftsverlag.
- Cerf, R. et al. (1992). "*Doublet-split-scaling of correlation integrals in non-linear dynamics and in neurobiology.*" Biological cybernetics **68**: 115-124.
- Cooper et al. (1965). "*Comparison of subcortical, cortical and scalp activity using chronically iindwelling electrodes in man.*" Electroencephalography and clinical Neurophysiology **18**: 217-228.
- Denton, T. et al. (1991). "*Can the analytic techniques of nonlinear dynamics distinguish periodic, random and chaotic signals ?*" Computers in biology and medicine **21**(4): 243-264.
- Desthexe, A. et al. (1988). "*A comparative study of the experimental quantification of the deterministic chaos.*" Physics letters A **132**: 101-106.
- Doyon, B. (1992). "*On the existence and the role of chaotic processes in the nervous system.*" Acta biotheoretica **40**(2-3): 113-119.
- Düunki, R. (1991). "*The estimation of the Kolmogorov entropy from a time series and its limitations when performed on EEG.*" Bulletin of mathematical biology **53**(5): 665-678.
- Dvorak, I. (1990). "*Takens versus multichannel reconstruction in EEG correlation exponent estimations.*" Physics letters A **151**: 225-233.
- Dvorak, I. et al. (1986). "*Evidence for interpretation of the EEG as a determinstic chaotic process with a low dimension.*" Activitas nervosa superior **28**: 228-230.
- Earn, D. et al. (1998). "*Persistence, chaos and synchrony in ecology and epidemiology.*" Proc R Soc Lond B Biol Sci **265**(1390): 7 - 10.
- Ehlers, C. et al. (1991). "*Nonlinear analysis of EEG sleep states.*" Neuropsychopharmacology **5**: 167-176.

- Elger, C. et al. (2000). “*Nonlinear EEG analysis and its potential role in epileptology.*” *Epilepsia* **41**(Suppl. 3): S34-S38.
- Elger, C. et al. (1998). “*Seizure prediction by non-linear time series analysis of brain electrical activity.*” *European Journal of Neurosciences* **10** (2): 786-789.
- Fell, J. et al. (1993). “*Deterministic chaos and the first positive Lyapunov exponent: a nonlinear analysis of the human electroencephalogram during sleep.*” *Biological cybernetics* **69**(2): 139-146.
- Fell, J. et al. (1994). “*Nonlinear dynamical aspects of the human sleep EEG.*” *The international journal of neuroscience* **76**(1-2): 109-129.
- Fell, J. et al. (1996). “*Discrimination of sleep stages: a comparison between spectral and nonlinear EEG measures.*” *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **98**: 401-410.
- Frank, G. et al. (1989). *Chaotic time series analysis using short and noisy data sets: application to a clinical epilepsy seizure.* Measures of complexity and chaos. N. e. a. Abraham. New York.
- Graf, K. et al. (1989). *Dimensional Analysis of waking EEG.* Brain dynamics. E. B. Basar, TH. Berlin Heidelberg, Springer. **2**: 174-191.
- Grassberger, P. et al. (1983a). “*Characterization of strange attractors.*” *Physical review letters* **50**(5): 346-349.
- Grassberger, P. et al. (1983b). “*Measuring the strangeness of strange attractors.*” *Physica D* **9**: 189-208.
- Gregson, R. et al. (1990). “*Comparisons of the nonlinear dynamics of electroencephalograms under various task loading conditions: a preliminary report.*” *Biological psychology* **31**: 173-191.
- Gregson, R. et al. (1992). “*Cognitive load as a determinant of dimensionality of the electroencephalogram: a replication study.*” *Biological psychology* **35**: 165-178.
- Havstad, J. et al. (1987). “*Attractor dimension of nonstationary dynamical systems from small data sets.*” *Physical review A* **39**: 845-853.
- Hentschel et al. (1983). “*The infinite number of generalized dimensions of fractals and strange attractors.*” *Physica D* **8**: 435-444.
- Holzfuß, J. (1985). *An approach to error-estimation in the application of dimension algorithms.* Dimensions and entropies in chaotic systems. G. Mayer-Kress. Berlin Heidelberg New York Tokyo, Springer.

- Jansen, B. (1996). "Nonlinear dynamics and quantitative EEG analysis." *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Supplement* **45**: 39-56.
- Kim, Y. et al. (1996). "Differentiation of alpha coma from awake alpha by nonlinear dynamics of electroencephalography." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **98**: 35-41.
- Layne, S. et al. (1985). *Problems associated with dimensional analysis of electroencephalogram data*. Dimension and entropies in chaotic systems. G. Mayer-Kress. Berlin Heidelberg NewYork Tokyo, Springer: 246-251.
- Lehnertz, K. (1999). "Non-linear tiime series analysis of intracranial EEG recordings in patients with epilepsy - an overview." *International journal of psychophysiology* **34**: 45 - 52.
- Lehnertz, K. et al. (1995). "Spatio-temporal dynamics of the primary epileptogenic area in temporal lobe epilepsy characterized by neuronal complexity loss." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **95**(2): 108-117.
- Lehnertz, K. et al. (1999). "Is it possible to anticipate seizure onset by non-linear analysis of intracerebral EEG in human partial epilepsies?" *Revue Neurol (Paris)* **155**(6-7): 454-456.
- Lopes da Silva, F. (1987). *EEG analysis: theory and practice*. Electroencehalography, basic principles, clinical applications and related fields. E. L. d. S. Niedermayer, FH. Baltimore, MD, Urban and Schwartzenberg: 871-897.

- Lopes da Silva, F. et al. (1990). *Cellular and network mechanisms in the kindling model of epilepsy: the role of GABAergic inhibition and the emerge of strange attractors.* Machinery of the mind. M. V.-S. John; Harmony; Prichep; Valdes-Sosa, P. Boston, Birkhäuser.
- Lopes da Silva, F. et al. (1994). "Dynamics of local neuronal networks: control parameters and state bifurcation in eleptogenesis." Progress in brain researcj **102**: 395-370.
- Lutzenberger, W. et al. (1995a). "Fractal dimension of electroencephalographic time series and underlying brain processes." Biological cybernetics **73**(5): 477-482.
- Lutzenberger, W. et al. (1995b). "Do schizophrenics not differentiate between perception and imagination? an EEG study using dimensional analysis." Neurosciencs letters **199**(2): 119-122.
- Lutzenberger, W. et al. (1992a). "Dimensional analysis of the human EEG and intelligence." Neuroscience letters **143**(1-2): 10-14.
- Lutzenberger, W. et al. (1992b). "The Scalp Distribution of the Fractal Dimension of the EEG and Its Variation with Mental Tasks." Brain topography **5**(1): 27-34.
- Martinerie, J. et al. (1998). "Epileptic seizures can be anticipated by non-linear analysis." Nat Med **4**(10): 1173-1176.
- Matousek, M. et al. (1995). "Global dimensional complexity of the EEG in healthy volunteers." Neuropsychobiology **31**(1): 47-52.
- Mayer-Kress, G. (1988). "Dimensional analysis of oscillations in brain, heart and muscle." Math. biosciences **90**: 155-182.
- Mayer-Kress, G. et al. (1987). *Dimensionality of the human electroencephalogram.* Perspectives in biological dynamics and theoretical medicine. K. M. Koslow, AJ; Schlesinger, MF. **504**: 62-87.
- Meyer-Lindenberg, A. (1996). "The evolution of complexity in human brain development: an EEG study." Electroencophalography and clinical neurophysiology **99**: 405-411.
- Mitra (1992). "Low dimensional chaos maps learning a model neuropil (olfactory bulb)." Integrative pysiological and behavioral science **27**(4): 304-322.
- Molnar, M. et al. (1991). "Correlation dimension changes of the EEG during the wakefulness-sleep cycle." Acta biochimica et biophysica hungarica **26**(1-4): 121-125.
- Molnar, M. et al. (1992). "Low-dimensional chaos in event-related brain potentials." The international journal of neuroscience **66**(3-4): 263-276.

- Mpitsos, G. (1989). *Chaos in Brain Function and the Problem of Nonstationary: A Commentary*. Brain dynamics. E. B. Basar, TH. Berlin Heidelberg, Springer. **2**: 521-535.
- Osborne, A. et al. (1989). "Finite correlation dimension for stochastic systems with power-law spectra." *Physica D* **35**: 357-381.
- Pijn, J. et al. (1991). "Chaos or noise in EEG signals; dependence on state and brain site." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **79**: 371-381.
- Pijn, J. et al. (1997). "Nonlinear dynamics of epileptic seizures on basis of intracranial EEG recordings." *Brain Topography* **9**(4): 249-270.
- Pritchard, W. et al. (1991). "Altered EEG Dynamical Responsivity Associated with Normal Aging and Probable Alzheimer's Disease." *Dementia* **2**: 102-105.
- Pritchard, W. et al. (1992b). "Dimensional analysis of no-task human EEG using the Grassberger-Procaccia method." *Psychophysiology* **29**(2): 182-192.
- Pritchard, W. et al. (1994a). "Dimensional analysis of resting human EEG . II. Surrogate-data testing indicates nonlinearity but not low-dimensional chaos." *Psychophysiology* **32**(5): 486-491.
- Pritchard, W. et al. (1994b). "EEG-based, neural-net predictive classification of Alzheimer's Disease versus control subjects is augmented by non-linear EEG measures." *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **91**(2): 118-130.
- Rapp, P. et al. (1989). "Dynamics of brain electrical activity." *Brain topography* **2**: 99-118.
- Rapp, P. et al. (1985). "Dynamics of spontaneous neural activity in the simian motor cortex: the dimension of chaotic neurons." *Physics letters A* **110**: 335-338.
- Rapp, P. et al. (1993). "Filtered noise can mimic low-dimensional chaotic attractors." *Physical review E* **47**: 2289-2297.
- Ray, W. et al. (1991). *EEG and chaos: dimensional estimation of sensory and hypnotic processes*. Measuring chaos in human brain. D. P. Duke, WS. Singapore, World Scientific.
- Röschke, J. (1986). *Eine Analyse der nichtlinearen EEG-Dynamik*. Universität Göttingen.
- Röschke, J. (1992a). "Strange attractors, chaotic behavior and informational aspects of sleep EEG data." *Neuropsychobiology* **25**(3): 172-176.
- Röschke, J. et al. (1985). "Is EEG a simple noise or a "strange attractor"?" *Pflügers arch* **405**(2): R45.

- Röschke, J. et al. (1988). *The EEG is not a simple noise: strange attractors in intracranial structures*. Dynamics of sensory and cognitive processing by the brain. E. Basar, Springer. **1**: 131-148.
- Röschke, J. et al. (1989). *Correlation dimensions in various parts of cat and human brain in different states*. Brain dynamics. J. B. Basar, TH. Berlin Heidelberg, Springer. **2**: 131-148.
- Röschke, J. et al. (1992b). "A nonlinear approach to brain function: deterministic chaos and sleep EEG." Sleep **15**(2): 95-101.
- Röschke, J. et al. (1993). "Estimation of the dimensionality of sleep-EEG data in Schizophrenics." European archives of psychiatry and clinical neuroscience **242**: 1919-196.
- Schupp, H. et al. (1994). "Neurophysiological differences between perception and imagery." Brain research / Cognitive brain research **2**(2): 77-86.
- Skarda, C. et al. (1987). "How brains make chaos in order to make sense of the world." Behavioral and brain sciences **10**: 161-195.
- Skinner, J. et al. (1994a). "The point correlation dimension: performance with nonstationary surrogate data and noise." Integrative physiological and behavioral science **29**(3): 217-234.
- Skinner, J. et al. (1989). *Chaotic attractors in a model of neocortex: dimensionalities of olfactory bulb surface potentials are spatially uniform and event related*. Brain dynamics. E. B. T. Basar. Berlin Heidelberg, Springer. **2**: 158-173.
- Skinner, J. et al. (1992). "Application of chaos theory to biology and medicine." Integrative physiological and behavioral science **27**(1): 39-53.
- Stam, C. et al. (1995). "Investigation of EEG non-linearity in dementia and Parkinson's disease." Electroencephalography and clinical neurophysiology **95**(5): 309-317.
- Stam, K. et al. (1994). "Non-linear dynamical analysis of multichannel EEG: clinical applications in dementia and Parkinson's disease." Brain topography **7**(2): 141-150.
- Sundaram, M. et al. (1999). "EEG in Epilepsy: Current perspectives." The canadian journal of neurological sciences **26**: 4.
- Takens, F. (1981). "Detecting strange attractors in turbulence." Lecture notes in mathematics **898**: 366-381.

- Takens, F. (1984). "*On the Numerical Determination of the Dimension of an Attractor.*" Lecture notes in mathematics (Dynamical Systems and Bifurcations/ Proceedings,Groningen) **1125**: 99-106.
- Takens, F. (1993). "*Detecting Nonlinearities in Stationarity Time Series.*" International journal of bifurcation and chaos **3**(2): 241-256.
- Theiler, J. (1986). "*Spurious dimension from correlation algorithms applied to limited time-series data.*" Physical review A **34**(3): 2427-2432.
- Tomberg, C. (1999). "*Focal enhancement of chaotic strange attractor dimension in the left semantic (Wernicke) human cortex during reading without concomitant change in vigilance level.*" Neurosciences letters **263**(2 -3): 177-180.
- Wackermann, J. et al. (1993). "*Global dimensional complexity of multi-channel EEG indicates change of human brain functional state after a single dose of a nootropic drug.*" Electroencephalography and clinical neurophysiology **86**: 193-198.
- Whitney, H. (1936). "*Differentiable Manifolds.*" Ann. Math **37**(645).
- Widman, G. et al. (1999). "*Reduced signal complexity of intracellular recordings: a precursor for epileptiform activity ?*" Brain Research **836**: 156 - 163.
- Widman, G. et al. (2000). "*Spatial distribution of neuronal complexity loss in neocortical lesional epilepsies.*" Epilepsia **41**(7): 811-817.
- Wolf, A. et al. (1985). "*Determining Lyapunov Exponents from a Time Series.*" Physica D **16**: 285-317.
- Zschocke, S. (1995). *Klinische Elektroenzephalographie*. Berlin Heidelberg.

Danke

Zuletzt möchte ich mich bei allen bedanken, die mir geholfen haben diese Arbeit fertig zu stellen.

Zunächst bei Professor Brandl, der mir das Thema zur Verfügung stellte, die verwendete Software geschrieben hat und mir bei der Durchführung der Arbeit, teilweise auch über große Entfernungen unterstützt hat.

Außerdem bei Stephan Lamerz, der die ersten Ansätze korrigiert hat und mich so zum Weiterarbeiten motivierte.

Dann ganz besonders herzlich bei Michael George und Angelika Wehle, die durch genaues und produktives Korrekturlesen und Hilfen beim Formatieren und Drucken die endgültige Fassung ermöglichten, zuletzt auch bei meinen Eltern und meiner ganzen Familie, die viel mitgelitten haben und nie völlig die Hoffnung aufgegeben haben, daß diese Arbeit irgendwann fertiggestellt sein würde.

Ehrenwörtliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Schiller-Universität bekannt ist,

ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,

mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Prof. Dr. U. Brandl, Stephan Lamerz, Michael George, Angelika Wehle,

die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,

dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und

dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

München, 04.07.01